

Aus der Klinik für Innere Medizin
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Direktor: Prof. Dr. med. A. Neubauer

des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg

**Stellenwert der kontrastmittelunterstützten Sonographie (CEUS) im Vergleich
zur konventionellen B-Bild Sonographie und der Referenzprozedur (KM-CT) in
der Abgrenzung eines zentralen Lungentumors von einer nachgeschalteten
Atelektase:
eine retrospektive Studie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Christian Brickmann aus Bietigheim-Bissingen
Marburg/Freiburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 24.11.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. C. Görg

1. Korreferent: Prof. Dr. Hans-Joachim Wagner

1. Inhaltsverzeichnis:

1. Inhaltsverzeichnis

2. Einleitung

3. Grundlagen:

3.1 Struktur, Lage, Funktion der Lunge

3.1.1 Allgemeines

3.1.2 Vaskularisation

3.2 Pathologische Strukturen der Lunge

3.2.1 Bronchialkarzinom

3.2.2 Atelektase

3.2.3 Fokale Läsion

3.3 Ultraschall

3.3.1 Grundlagen der Sonographie

3.3.2 Kontrastmittel

3.3.3 B-Bild-Sonographie am Thorax

3.3.4 Farbdopplersonographie am Thorax

3.3.5 Kontrastunterstützte Sonographie am Thorax

3.3.6 Indikation

3.4 Computertomographie des Thorax

3.5 Diagnostik Bronchialkarzinom

4. Fragestellung

5. Patienten und Methode

5.1 Studieneingangskriterien

5.2 Patienten

5.2.1 Diagnosesicherung

5.3 Methoden

5.3.1 Verwendete Ultraschallgeräte

5.3.2 Untersuchungstechnik und Beurteilung

5.3.3 B-Bild Sonographie

5.3.4 Kontrastunterstützte Sonographie (KUS)

5.4 Datenerhebung

- 5.4.1 Identifikationsnummer
- 5.4.2 Klinische Daten
- 5.4.3 Sonographische Auswertung
- 5.4.4 CT-Auswertung

5.5 Statistik

6. Ergebnisse

6.1 Demographische Daten

- 6.1.1 Geschlechterverteilung
- 6.1.2 Altersverteilung

6.2 Klinische Daten

- 6.2.1 Histologieverteilung
- 6.2.2 Stadienverteilung
- 6.2.3 Geschlechtsspezifische Verteilung der Tumorentität
- 6.2.4 Geschlechtsspezifische Verteilung der Stagingbefunde
- 6.2.5 Abstände zwischen den Untersuchungen

6.3 Bilddaten

- 6.3.1 B-Bild-Ultraschall
 - 6.3.1.1 B-Bild-Ultraschall Tumorabgrenzung
 - 6.3.1.2 B-Bild-Ultraschall Abgrenzung der Fokalen Läsion
- 6.3.2 KUS
 - 6.3.2.1 KUS Tumorabgrenzung
 - 6.3.2.2 KUS Abgrenzung der Fokalen Läsion
- 6.3.3 CT
 - 6.3.3.1 CT Tumorabgrenzung
 - 6.3.3.2 CT Abgrenzung der Fokalen Läsion
- 6.3.4 Anflutungsverhalten der Tumore
 - 6.3.4.1 Homogenitätsverhalten der Tumore
 - 6.3.4.2 Echogenitätsverhalten arterielle Phase
 - 6.3.4.3 Echogenitätsverhalten parenchymatöse Phase
 - 6.3.4.4 Anflutung Pulmonal- vs. Bronchial- vs. Mischarteriell

6.4 Vergleiche

6.4.1 Vergleich von B-Bild-Sonographie und KUS

6.4.1.1 Abgrenzbarkeit des Tumors

6.4.1.2 Abgrenzbarkeit der Fokalen Läsion

6.4.2 Vergleich von B-Bild-Sonographie vs. CT

6.4.2.1 Abgrenzbarkeit des Tumors

6.4.2.2 Abgrenzbarkeit der Fokalen Läsion

6.4.3 Vergleich der Abgrenzbarkeit von KUS vs. CT

6.4.3.1 Abgrenzbarkeit des Tumors

6.4.3.2 Abgrenzbarkeit der Fokalen Läsion

7. Diskussion

7.1 Klinische Daten

7.2 Bilddatenerhebungen

7.3 Vergleichsuntersuchungen

7.3.1 Vergleich B-Bild-Sonographie vs. KUS

7.3.2 Vergleich B-Bild-Sonographie vs. CT

7.3.3 Vergleich KUS vs. CT

8. Zusammenfassung

Anhang

2. Einleitung

Das Bronchialkarzinom spielt sowohl in der Geschichte der Medizin als auch im heutigen klinischen Alltag und der wissenschaftlichen Arbeit eine große Rolle. So ist über Jahrzehnte hinweg die Rolle des Rauchens für die Ätiologie der Entstehung herausgestellt worden und in diesem Rahmen in beispiellosem Umfang Aufklärungskampagnen, Verbote, Maßnahmen und Therapien initiiert worden um der „Epidemie“ Herr zu werden. Doch bislang hat nichts entscheidend dazu beigetragen, die Inzidenz und Mortalität zu begrenzen.

So stand 2008 der Lungenkrebs weltweit mit über 1.000.000 neu aufgetretenen Fällen bei Männern auf Platz 1 der Inzidenzliste. 480.000 dieser Fälle sind in den Industrienationen beschrieben, das entspricht Platz 2 auf der Liste hinter dem Prostatakarzinom. Bei Frauen belegt das Bronchialkarzinom mit über 900.000 Fällen den 4. Platz weltweit, in den Industrienationen mit über 240.000 neu aufgetretenen Fällen Platz 4. Das Bronchialkarzinom ist bei Männern weiterhin Todesursache Nummer 1 bei Krebserkrankungen, auch wenn die Inzidenz und Mortalität insgesamt seit 10 Jahren rückläufig ist. Bei Frauen ist sie hingegen weiter ansteigend und liegt auf Platz 2 (Jemal, Bray et al. 2011). Insgesamt ist die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland ernüchternd. Nur ca. 13% der Patienten sind 5 Jahre nach Erstdiagnose noch am Leben (Sant, Allemani et al. 2009).

Der Grund für den Wandel liegt wohl mit im Wechsel der Risikofaktoren begriffen. Während die Anti-Rauchkampagnen einen Effekt zeigen, sind zunehmender Gebrauch von fossilen Brennstoffen in der Küche bei schlechter Belüftung in China und Asien im Rahmen des wirtschaftlichen Aufschwungs und damit größer Verfügbarkeit ein neues Problem (Boffetta and Nyberg 2003, Lam, White et al. 2004, Thun, Hannan et al. 2008). Weitere Risikofaktoren sind Strahlentherapie, Umweltgifte wie Asbest, Arsen, Radon (Spitz 2006).

Bei Verdacht auf einen Lungentumor ist die schnellstmögliche Sicherung der genauen Histologie essentiell. Nur damit und dem genauen Stagingbefund lässt sich eine adäquate Therapie einleiten (Goldstraw, Crowley et al. 2007, Shepherd, Crowley et al. 2007), Staging und Diagnostik sollten daher möglichst gleichzeitig ablaufen. Zur Histologiegewinnung wird hauptsächlich die Bronchoskopie mit Feinnadelaspiration (FNA), der Endobronchiale Ultraschall (EBUS) mit FNA und auch der Ösophageale Ultraschall (ESU) mit FNA verwendet. Auch über Material aus Pleurasekretpunktion, Thorakozentese oder Sputumgewinnung lässt sich die Malignität und Histologie der Läsion bestimmen (Rivera and Mehta 2007). Für peripher gelegene Läsionen weist die Transkutane Thorakale Nadelbiopsie (TTNA) hohe Sensitivität auf, sie ist in den Empfehlungen meist CT gesteuert erwähnt. Allerdings ist in diesen Empfehlungen explizit erwähnt, dass je nach Möglichkeit

und Lage der Läsion „der Zweck die Mittel heiligt“. So kann bei ausbleibendem Erfolg in der histologischen Differenzierung die Mediastinoskopie durchgeführt werden.

Für peripher gelegene Läsionen stellt die transkutane ultraschallgesteuerte Nadelbiopsie eine zunehmend genutzte Stagingprozedur dar. Zentrale Tumore können sonographisch nur dargestellt werden, wenn eine nachgeschaltete Atelektase existiert. Eine Differenzierung von Atelektase und Tumor ist hierbei B-Bild-Sonographisch nicht immer möglich. Mit Hilfe der seit 10 Jahren eingesetzten kontrastmittelunterstützten Sonographie kann die Vaskularisation von atelektatischem Lungengewebe und zentralem Tumor untersucht und möglicherweise differenziert werden (Görg, Bert et al. 2006, Cao, Wu et al. 2011).

Mit dieser Studie soll der Stellenwert der transthorakalen kontrastunterstützten Sonographie gegenüber der konventionellen B-Bild-Sonographie sowie der kontrastunterstützten CT-Untersuchung hinsichtlich der Abgrenzung von zentralen Lungenkarzinomen und einer nachgeschalteten Atelektase evaluiert werden.

3. Grundlagen

3.1 Struktur, Lage, Funktion der Lunge

3.1.1 Allgemeines

Die Lunge ist paarig im Thorax angelegt. Sie hat keine eigentliche Größe sondern füllt vielmehr den Raum zwischen den mediastinalen Organen, dem Zwerchfell und als und dem knöchernen Thorax aus. An der dem Mediastinum zugewandten Seite liegt der Lungenhilus mit Eintritt der Bronchial- und Gefäßversorgung. Die Bronchial- und Gefäßbäume verzweigen sich nach lateral um im Alveolarbereich zu enden. Zusammen mit Bindegewebe bildet dieser terminale Abschnitt das Lungenparenchym.

Das Herz ist an der medialen Seite konturbildend und bedingt das im Verhältnis zum rechten Lungenflügel kleinere Volumen des linken Lungenflügels. Dieser grenzt nach caudal an die Leber.

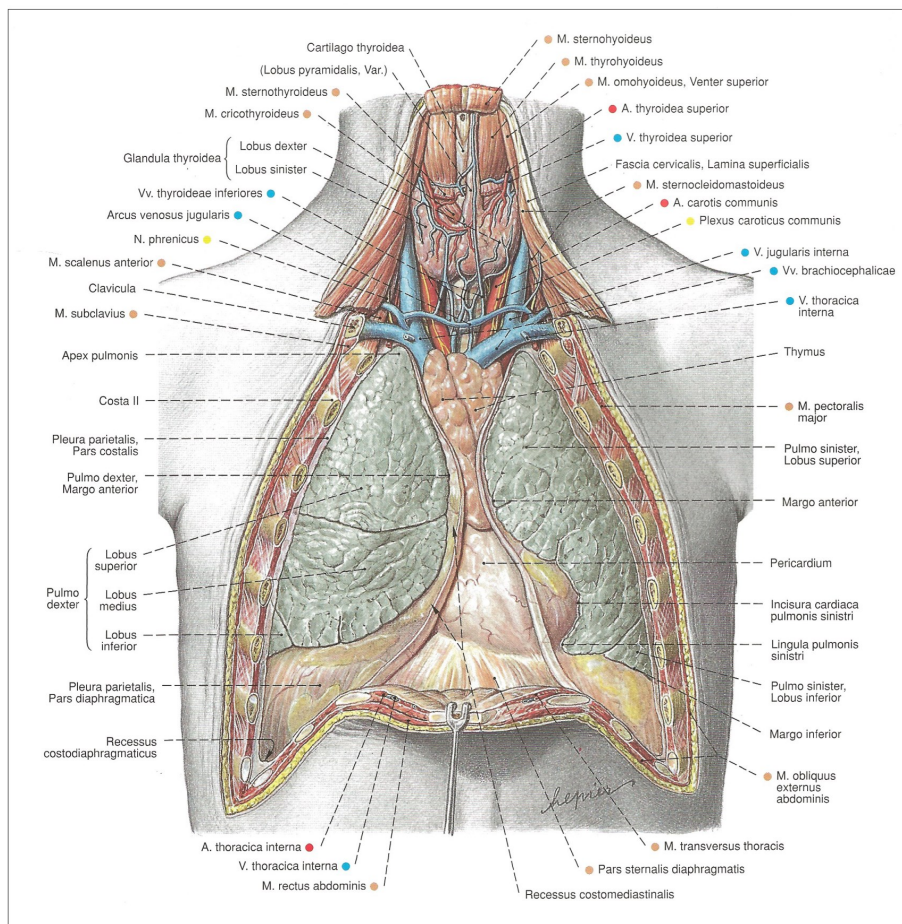


Abbildung 1:

Anatomische Darstellung der Lunge (Putz and Pabst 2000)

Durch die Aufzweigung des Bronchialbaumes wird die Lunge in Lappen und die Lappen in Segmente unterteilt. Die rechte Lunge besteht aus 3 Lappen und 10 Segmenten, die linke Lunge aus 2 Lappen und 8-10 Segmenten.

Beide Lungenflügel sind von 2 Pleuraschichten überzogen. Die Pleura visceralis liegt direkt dem Parenchym an, während die Pleura parietalis die innere Thoraxwand überzieht. Dazwischen befindet sich der Pleuraspalt.

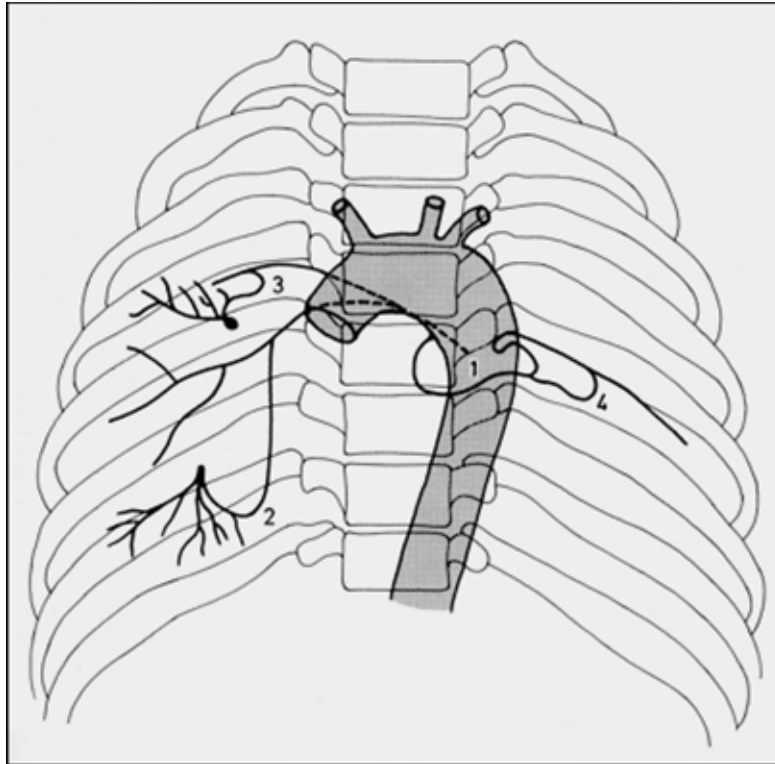
Die Hauptaufgabe der Lunge besteht im Sauerstoff- und Kohlendioxidaustausch zwischen Luft und Blut. Vom rechten Herz aus wird das zu oxygenierende Blut über die Aa. pulmonales im kleinen Kreislauf bis an die alveolären Kapillaren geführt um dann über die Vv. pulmonales zum linken Herz zu gelangen.

3.1.2 Vaskularisation

Die Lunge wird durch ein duales Gefäßsystem versorgt. Dieses besteht zum einen aus dem pulmonalarteriellen Teil, der für den oben erwähnten Gasaustausch verantwortlich ist und zum anderen aus dem bronchialarteriellen Teil, der die nutritive Versorgung des Lungenparenchyms sicherstellt.

Das pulmonalarterielle System wird auch als Vasa publica bezeichnet. Aus dem rechten Herzen und daraus entstehend dem Truncus Pulmonalis entspringen paarig die Aa. pulmonales, die sich nach distal in Aa. lobares bis in Arterioles pulmonales aufteilen. Sie verlaufen entlang der Bronchien und ihren Aufzweigungen. Nach dem Übergang in das die Alveolen umgebende Kapillarnetz schließt sich über den Abfluss in die Venoles pulmonales und folgend den Vv. pulmonales, der Lungenkreislauf (Duncker and Kummer 2008).

Das bronchialarterielle System, auch als Vasa privata bezeichnet, wird aus den Bronchialarterien gebildet, welche auf der linken Seite direkt aus der Aorta und auf der rechten Seite zusätzlich aus den Interkostalarterien entspringen. Sie zählen also zum Körperkreislauf aus dem linken Herz (Babo, Muller et al. 1979). Vom Lungenhilus aus verlaufen ihre Äste entlang der Bronchialaufzweigungen. Hauptaufgabe der Vasa privata ist die Versorgung der Bronchien, der großen Pulmonalgefäße, des Stützgewebes und der Pleura viszerale mit Nährstoffen und Sauerstoff (Duncker and Kummer 2008).



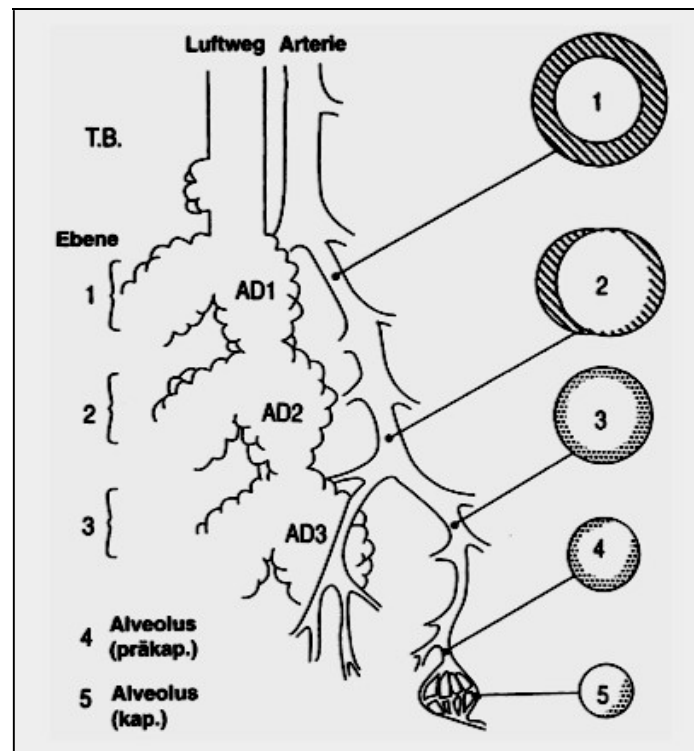
Grafik 1:

Schematische Darstellung möglicher Anastomosen zwischen den arteriellen Systemen im Bereich der Lunge: (1) broncho-bronchiale Anastomosen, (2) broncho-pulmonale Anastomosen, (3) intercosto-pulmonale Anastomosen, (4) intercosto-bronchiale Anastomosen Aus: (Babo, Muller et al. 1979)

Zwischen diesen beiden Gefäßsystemen gibt es anatomische Anastomosen. Die sogenannten Sperrarterien sind kleinen Arterien mit längs verlaufendem muskulärem Intimapolster (Lippert 2003). Im physiologischen Zustand sind sie geschlossen und lassen keinen bis minimalen Austausch beider Kreisläufe zu. Bei Verlegung der pulmonalarteriellen Strombahn wie z.B. bei einer Lungenembolie, öffnet sich diese Barriere und ein gewisser Kompensationsmechanismus durch das bronchialarterielle System tritt in Kraft. Einen Überblick über mögliche Anastomosen zwischen bronchialen und pulmonalen Gefäßen der Lunge gibt Grafik 1 wieder.

Ein weiterer Unterschied zwischen großem und kleinem Kreislauf besteht im histologischen Aufbau der Arterien. Die Pulmonalarterien und ihre ersten Aufzweigungen sind elastisch und haben eine Compliance, die bis zu 10-mal größer ist, als im Körperkreislauf. Im weiteren Verlauf ändert sich der Typus der Gefäße vom Übergangstyp über muskularisierte und teilmuskularisierte Gefäßstruktur auf Ebene der Arteriolen bis hin zu muskelfreien Präkapillaren (s. Grafik 2). Daraus resultiert, dass sich der Strömungswiderstand zu nahezu gleichen Teilen auf Arterien, Kapillaren und Venen verteilt. Das Ergebnis ist ein pulsatile Fluss in den Kapillaren des kleinen Kreislaufs. Im

großen Kreislauf bilden die präkapillären Arteriolen den größten Widerstand, was einen gleichförmiger Fluss im Kapillargebiet bedingt (Larsen 2006).



Grafik 2:

Anatomische Regulationseinheit des Azinus (ca. 2000 Alveolen). Terminaler Bronchiolus mit muskulären Arterien (1), teilweise muskulären Gefäßen (2) und nichtmuskulären Arteriolen (3 und 4) sowie Kapillaren (5). Schraffierte Flächen stellen glatte Muskulatur, gepunktete Flächen kontraktile Intimazellen dar. Aus: (Olschewski, Seeger et al. 1999)

Ein besonderer Mechanismus des Lungenkreislaufes ist die Vasokonstriktion in minderbelüfteten pulmonalen Arealen. Im Gegensatz zum großen Kreislauf kommt es bei Hypoxämie des Gewebes nicht zur Vasodilatation, sondern dem gegenteiligen Effekt. Dies führt zur Verringerung des intrapulmonalen Shuntvolumens. Diese hypoxische pulmonale Vasokonstriktion nennt man den „Euler-Liljestrand-Mechanismus“ (Ulmer, Reichel et al. 1991).

3.2 Pathologische Strukturen der Lunge

3.2.1 Bronchialkarzinom

Der Begriff Bronchialkarzinom bezeichnet maligne Veränderungen die ihren Ursprung vom Lungenparenchym oder vom Gewebe des Bronchialsystems aus nehmen. Daraus ergeben sich mehrere Möglichkeiten der Einteilung der verschiedenen Tumorarten.

Die geläufigste und am häufigsten angewendete Einteilung basiert auf der Histologie des malignen Gewebes. Man unterscheidet die zwei großen Gruppen des kleinzelligen (SCLC) und Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC).

Der Begriff NSCLC umfasst mehrere histologische Tumorarten. Dazu gehören hauptsächlich das Adenokarzinom (ca. 37%), Plattenepithelkarzinom (ca. 35%) Großzelliges Karzinom (ca. 10%) sowie diverse Untereinteilungen (NIH 2010) (Brambilla, Travis et al. 2001).

Das Plattenepithelkarzinom hat eine Tumorverdopplungszeit von ca. 400 Tagen und ist ebenfalls immer noch stark mit Zigarettenrauchen assoziiert. Seit den 80er Jahre des vorigen Jahrhunderts nimmt die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome stetig ab, während die Adenokarzinome prozentual vermehrt auftreten (Eltorky, Elzeky et al. 1990). Vorherrschend sind diese besonders bei Frauen und Nichtrauchern, auch Narbenkarzinome sind hier häufig zu finden. Die 5-JÜR operierter Adenokarzinome liegt bei 30-40%. Großzellige Karzinome sind meist Varianten von Plattenepithel- oder Adenokarzinomen, was aber lichtmikroskopisch meist nicht zu erkennen ist. Sie ähneln meist schlecht differenzierten NSCLC (Albain, True et al. 1985).

Zur TNM-Einteilung der NSCLC Tabellen A1 – A3 aus dem Anhang, die Einteilung des SCLC siehe Tabelle 1.

Das SCLC hat mit einem Anteil von ca. 15-20% (Herold 2009, NIH 2010) und eine sehr schlechte Prognose. Bei einer Tumorverdopplungszeit von 10-50 Tagen und früher Metastasierung wird es meist erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Es zeigt insgesamt ein sehr heterogenes histologisches Auftreten, es kann mit NSCLC-Elementen kombiniert sein, was die Breite in den Literaturangaben bezüglich des Auftretens erklärt. Das Auftreten von SCLC ist in großem Maße mit dem Zigarettenrauchen assoziiert. Paraneoplastische Syndrome werden häufiger als bei NSCLC beschrieben. Ob die Einteilungen des SCLC in Zukunft vermehrt an das TNM-System angelehnt werden, wie von der IALSC vorgeschlagen, wird abzuwarten sein.

UICC (1997)	VALG (1973)	IASLC (1989)	Wolf u. Havemann (1995)I
I	immer LD	immer LD	immer VLD
IIA	immer LD	immer LD	immer VLD
IIB	teils LD ,teils ED	immer LD	teils VLD, teils LD
IIIA	teils LD, teils ED	immer LD	meist LD, selten EDI
IIIB	meist ED z.T. auch LD	überw. LD selten ED	teils LD teils EDI
IV	immer ED	immer LD	ED II

**(LD = Limited Disease, ED = Extensive Disease,
VDL = Very Limited Disease, EDI = Extensive Disease I,
EDII = Extensive Disease II).**

Tabelle 1:

Vergleich der verschiedenen Stadieneinteilungen beim SCLC (Becker, Drings et al. 2004)

Eine weitere Einteilung der bronchialen Karzinome beruht auf der makroskopischen Einteilung nach ihrer Lage. Plattenepithelkarzinome und SCLC liegen eher zentral (70%), Periphere Karzinome sind meist Adenokarzinome. Weiterhin lässt sich mit dem Alveolarzellkarzinom noch ein diffus wachsender Typ (3%) abgrenzen (Herold 2009).

Man unterscheidet noch den Grad der Differenzierung, der von G1 (gut differenziert) bis G4 (undifferenziert) eingeteilt ist (Herold 2009).

3.2.2 Atelektase

Der Terminus „Atelektase“ ist ein Sammelbegriff für häufige, kurzfristige oder andauernde Belüftungsstörungen der Lungen mit reduziertem, fehlendem oder verminderten Luftgehalt in Lungenteilen oder in der Gesamtlunge (ateles, gr. = unentfaltet) (Riede, Freudenberg et al. 2009).

Atelektasen lassen sich nach mehreren Gesichtspunkten unterteilen. Eine Möglichkeit ist nach angeborener oder erworbener Ursache. Die andere, häufiger relevante Unterteilung unterscheidet zwischen obstruktiver und nicht-obstruktiver Genese. Zur obstruktiven Atelektase kommt es bei Verlegung der Luftwege. Mögliche Ursachen sind dabei u.a.

Tumormassen, sowohl intraluminal als auch von außen komprimierend. Je weiter proximal der Verschluss gelegen ist, desto wahrscheinlicher entwickelt sich eine Atelektase. Die Ursache ist darin begründet, dass die Belüftungskompensationsmechanismen über Kollateralen auf Segmentebene besser ausgeprägt sind als auf Lappenebene (Muller, Fraser et al. 2001).

Nicht-obstruktive Atelektasen können durch den Verlust der Adhäsionskraft zwischen beiden Pleurablättern wie z.B. bei Pleuraerguss vorkommen. Weitere Ursachen sind Kompression des Lungenparenchyms durch Raumforderungen oder posttraumatisch bedingt, Surfactant-Mangel oder Narben. (Muller, Fraser et al. 2001)

3.2.3 Fokale Läsion

Proximal sitzende Tumore tendieren dazu, die bronchialen Luftwege zu verengen oder ganz zu verlegen. Daraus können verschiedene Pathologien resultieren. Eine davon ist die endogene Lipidpneumonie, auch obstruktive Pneumonitis genannt (Schwaiblmair, Berghaus et al. 2010). Hierbei handelt es sich um einen nicht-infektiösen Prozess, der durch die lokalen physikalischen und chemischen Auswirkungen der Blockade der Bronchien zustande kommt (Tamura, Hebisawa et al. 1998). Histologisch unterscheidet sie sich von der exogenen Lipidpneumonie, welche u.a. bei Aspiration von öl- oder fetthaltigen Agenzien auftritt, durch das Auftreten einer großen Anzahl von Schaumzellen sowie einer goldgelben Färbung der Schnittfläche im histologischen Präparat (Gibson, Geddes et al. 2003).

Auch infektiöse Veränderungen distal der Obstruktion sind möglich. Hierbei kommt es zuerst zu einem sich nur langsam zurückentwickelnden entzündlichen Prozess, dessen Hartnäckigkeit u.a. durch Minderdurchblutung im Rahmen des Euler-Liljestrand-Mechanismus zu erklären ist. Ein Co-Faktor dabei ist eine unspezifische reaktive Veränderung in den drainierenden Lymphwegen (Gibson, Geddes et al. 2003). Als Resultat der Entzündung kann es dann zur Abszess- oder Bronchiektasieentwicklung kommen. Letzteres tritt häufig in Zusammenhang mit benignen Tumoren oder Karzinoiden auf. Wichtiger als die Entität des Tumors ist für die Entstehung einer Läsion allerdings die Dauer der Obstruktion. Eine eher seltene Komplikation ist die Entstehung eines Abszesses auf Boden eines pulmonalen Infarktes, der durch einen tumorbedingten Gefäßverschluss zustande kommt (Gibson, Geddes et al. 2003).

Die dritte potentielle Veränderung in einer Atelektase ist eine Metastase. Hierbei kann es sich um Ableger von Tumoren aus Gastrointestinaltrakt, Brust, Prostata, Niere oder Blase

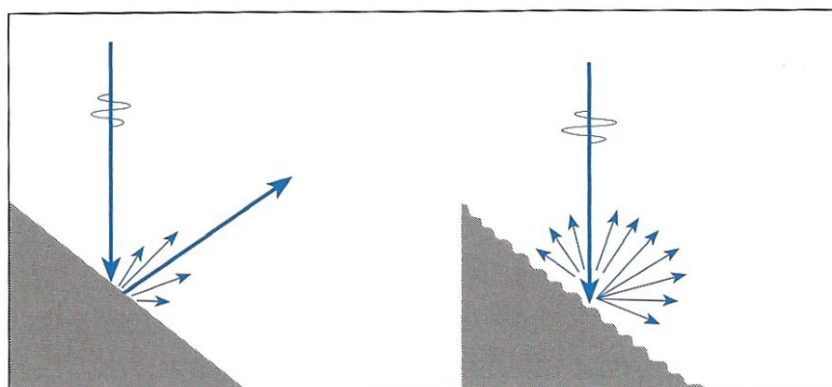
handeln. Die histologische Abgrenzung gerade bei Metastasen von anderen undifferenzierten- oder Adenokarzinomen kann schwierig sein. Hierbei sind immunhistologische Untersuchungen wie z.B. die Bestimmung von Thyreoglobulin, PSA oder Östrogen-Rezeptoren oft hilfreich. Auch kann es sich um metastatische Ausbreitung des Ursprungstumors über das lymphatische System oder eine intrabronchiales, metastatisches Karzinom handeln, welches seinen Ursprung in Adenokarzinomen oder durch Primärtumore der Niere, des Magens und Kolons oder der Prostata hat (Gibson, Geddes et al. 2003).

3.3 Ultraschall

3.3.1 Grundlagen der Sonographie

Die Sonographie ist ein aus der Natur adaptiertes Verfahren. Fledermäuse nutzen zur Orientierung und Ortung Ultraschallfolgen aus. Hierbei kommt das sogenannte Impuls-Echo-Verfahren zur Anwendung. Schallwellen sind an Materie gebunden, breiten sich dort je nach Materie als Longitudinalwellen aus. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit ist relativ niedrig und damit gut messbar. An Grenzflächen von Medien werden die Schallwellen je nach Materie unterschiedlich stark reflektiert.

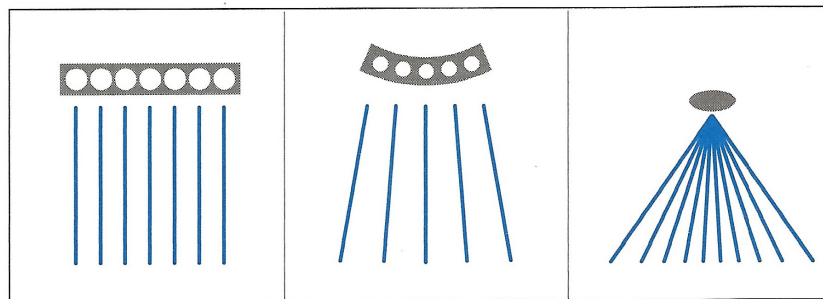
Weitere physikalische Phänomene durch die Ultraschallwellen verändert werden sind Streuung, Brechung, Absorption und Dämpfung. Die Streuung ist eine Sonderform der Reflexion (s. Grafik 3), Die Brechung sorgt bei schräg zur Ausbreitungsrichtung liegenden Grenzflächen für das Phänomen des „Doppelbilds“. Nicht oder erst in größer Tiefe reflektierte Schallwellen werden im Gewebe in Wärme umgewandelt. Dies führt dann entweder zur Auslöschung des Ultraschallimpulses oder zumindest zu einer deutlichen Abschwächung des Signals.



Grafik 3:

Reflexion und Streuung von Schallwellen an geraden und rauen Oberflächen. (Schmidt 2004)

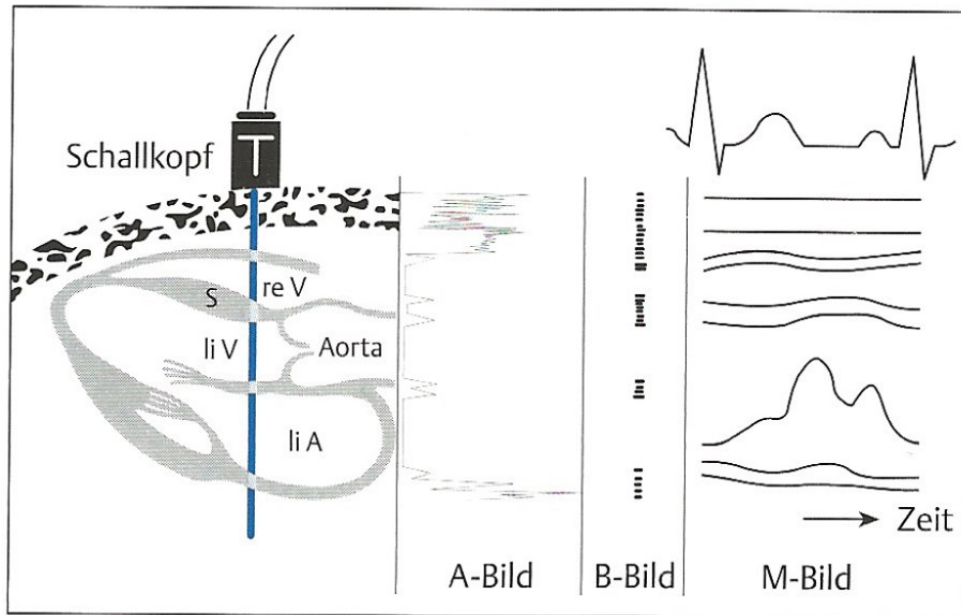
Bei der Erzeugung eines Ultraschallbildes wird eine kurze Serie von Impulsen gesendet und die Zeitdauer gemessen, bis die reflektierten Ultraschallwellen wieder am Sensor ankommen. Dies funktioniert in der Praxis über einen Piezo-Kristall, der in seiner Funktion zwischen Sender und Empfänger wechselt. Die Qualität des Bildes hängt von der Eindringtiefe und dem Auflösungsvermögen ab (Schmidt 2004). Je höher die Frequenz, desto besser die Auflösung, allerdings umso geringer ist die Eindringtiefe. Für den Ultraschall optimale Frequenzen liegen im Bereich zwischen 1 und 10 MHz. Gesteuert wird das über die Auswahl des Schallkopfes. Die Modelle unterscheiden sich bezüglich der Frequenz und der Streurichtung der Ultraschallwellen. Unterschieden werden Linear-, Konvex- und Sektorscanner (s. Grafik 4).



Grafik 4:

Schematische Darstellung der 3 verschiedenen Schallkopftypen. Von links nach rechts: Linear-, Konvex- und Sektorschallkopf (Schmidt 2004).

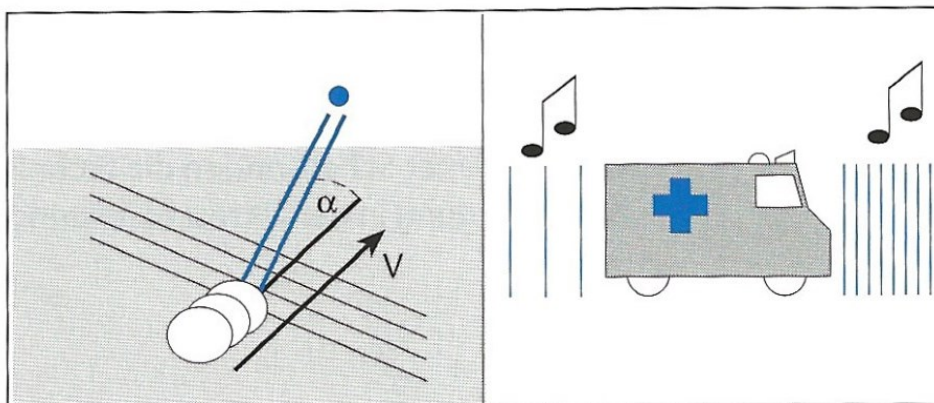
Die Umwandlung der Ultraschallwellen in ein Bild auf dem Monitor erfolgt erst durch den Rechner im Ultraschallgerät. Die Darstellung kann auf unterschiedliche Weisen erfolgen. Das A-Mode-Verfahren ähnelt der Darstellung eines Oszillographen durch Amplitudenauslenken einer einzelligen Darstellung. Im B-Mode-Verfahren wird ein zweidimensionales Bild durch ca. 120 parallele Bildzeilen ähnlich einem Fernsehbild aufgebaut. Im M-Mode-Verfahren kann man Bewegungsabläufe wie z.B. Herzklappen registrieren, in dem eine B-Bildzeile auf eine Zeitachse aufgetragen wird (s. Grafik 5)



Grafik 5:

Schematische Darstellung der Entstehung von A-, B- und M-Mode-Bildern (Schmidt 2004). (A=Amplitudenmodulation; B=Brightness; M=Motion)

Bei der Farbdopplersonographie werden zusätzlich zum B-Bild über ein Empfangszeit-Messtor die Echosignale empfangen. Dabei macht man sich den Dopplereffekt zunutze, der besagt, dass sich die Frequenz der Schallwellen ändert, wenn sich Sender und Empfänger aufeinander zu oder voneinander weg bewegen (s. Grafik 6). Die Signale werden farblich auf dem Bildschirm dargestellt. Auf den Schallkopf zulaufende Impulse werden rot kodiert, ablaufende werden blau kodiert. Dadurch lassen sich bewegte Flüssigkeiten wie Blut in den verschiedenen Gefäßsystemen oder im Herz darstellen.



Grafik 6:

Schematische Darstellung des Dopplereffektes (Schmidt 2004). Von der Relativgeschwindigkeit ($V_{rel} = V \times \cos \alpha$) hängt die Dopplerfrequenzverschiebung ab.

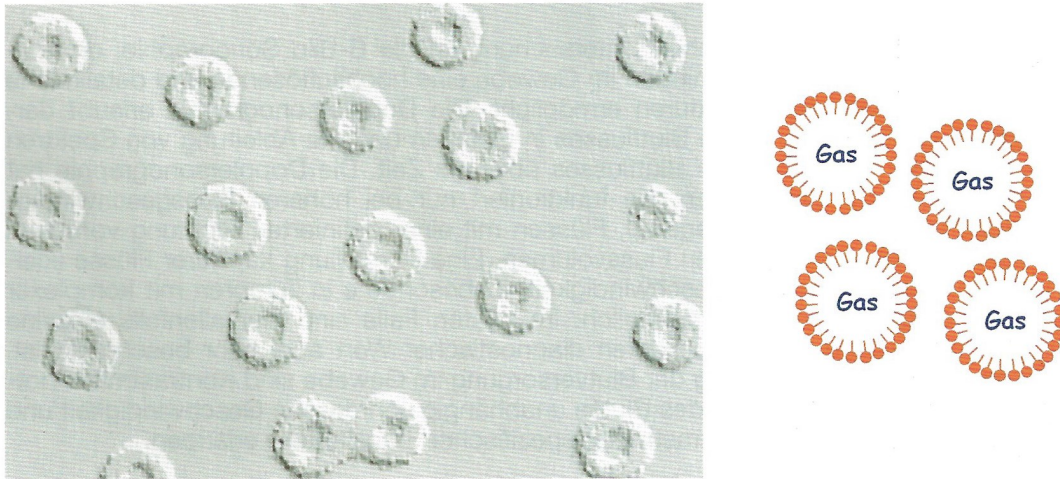
3.3.2 Kontrastmittel

Historie:

Bereits Ende der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts wurde das Prinzip von Kontrastmittel im Ultraschall bekannt, als im Rahmen von Echokardiographieuntersuchungen mit der Applikation von Indocyaningrün Echoreflexe darzustellen waren. Durch Versuche mit aufgeschüttelter Kochsalzlösung ließ sich der Verdacht dass es sich um Reflexion an kleinsten Luftbläschen, die durch schnelle Bolusinjektion bis ins Untersuchungsgebiet flossen, erhärten und zeigen, dass nicht die Farbe sondern die Bläschen verantwortlich waren. Daraufhin wurde gezielt an der Produktion von Lösungen gearbeitet, die kleinste Gasbläschen enthalten, die mit dem sonst echoarmen Blutstrom bis in das zu untersuchende Gebiet transportiert werden konnten (Gramiak and Shah 1968). 1991 wurde mit „Echovist®“ das erste standardisierte Ultraschallkontrastmittel für die Rechtsherzdiagnostik zugelassen, wenig später (1995) folgte mit „Levovist®“ das erste lungengängige Agens. Beide Präparate gehören zu den Kontrastmitteln der 1. Generation. Kontrastmittel der 2. Generation wie „Sonovue®“ sind ab 2001 erhältlich (Krestan 2005).

Prinzip und Aufbau:

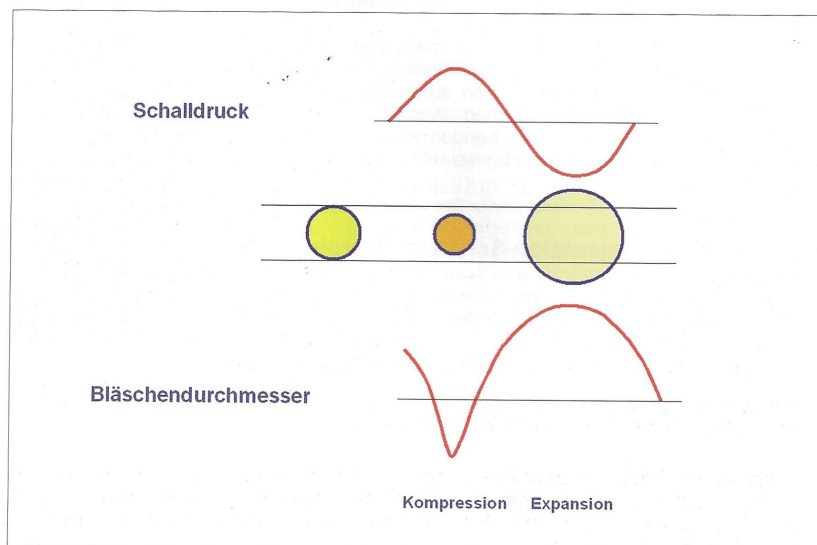
Das Grundprinzip der Ultraschallkontrastmittel besteht in der Schaffung vieler kleiner Grenzflächen hoher Echogenität, was optimalerweise durch gasförmige Mikrobläschen geschaffen wird. Das Gas besteht entweder aus Luft (Präparate der 1. Generation) oder einem schwer löslichen Gas (Präparate der 2. Generation), welches sich schwerer im Blut löst und dadurch eine längere intravasale Verweildauer hat. Um die Gasblase möglichst stabil zu bekommen wird sie mit einer „Schutzhülle“ umgeben, welche aus einer flexiblen Hüllmembran wie z.B. einer Phospholipidhülle oder einer harten Hülle wie z.B. Galaktose-Mikropartikeln besteht (s. Grafik 7). Die Mikrobläschen sind ca. 2-10µm groß und damit frei kapillar-, aber nicht membrangängig. Dadurch bleiben sie also im Gefäßpool womit Kontrastmittelverteilung gleichbedeutend mit Blutverteilung ist.



Grafik 7:

Schematische Darstellung von Mikrobläschen eines Ultraschallkontrastmittels (Görg 2006).

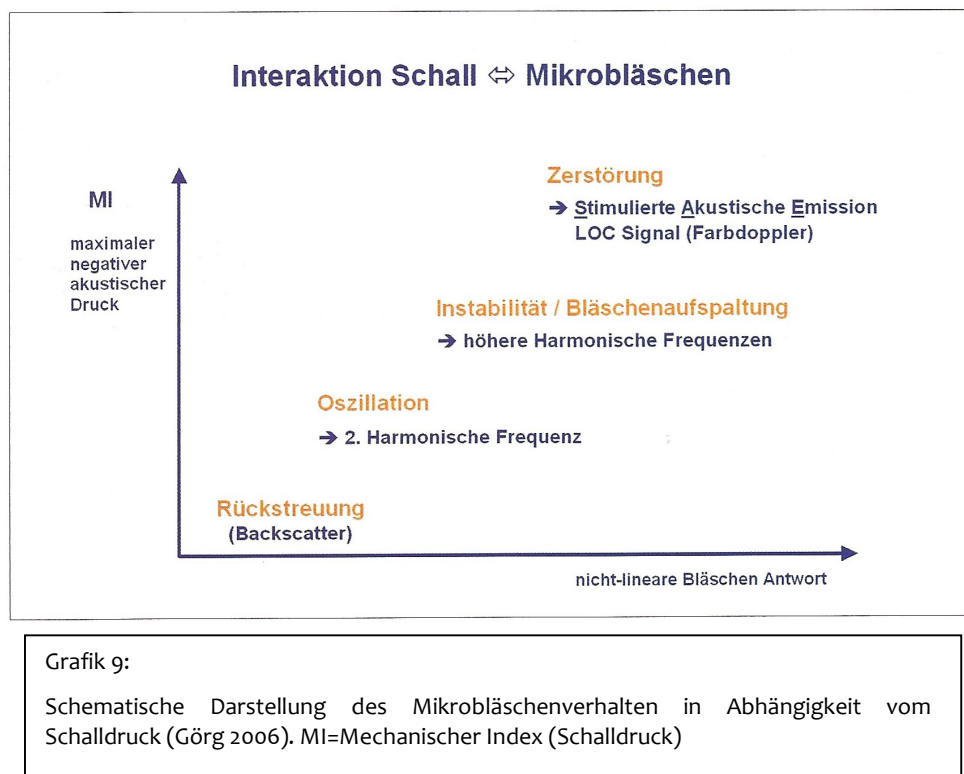
Wenn eine Schallwelle ein Mikrobläschen trifft, dann wird diese von der Oberfläche des Bläschens mit der gleichen Wellenlänge rückreflektiert (Backscatter-Effekt). Man spricht von einem linearen Verhalten. Dabei wird die Schallintensität um das ca. 1000-fache erhöht (Kaps, Schaffer et al. 1995). Werden die Kontrastmittelbläschen zunehmend Schalldruck ausgesetzt, beginnen sie zu oszillieren (Schrope and Newhouse 1993, Burns 1996). Das dabei erzeugte Echosignal hat nun stark nicht-linearen Charakter, da die Schwankung des Durchmessers des Bläschens asymmetrisch ist (de Jong, Frinking et al. 2000). Die Expansion der Bläschen bei nachlassendem Schalldruck fällt deutlich stärker aus als die Kompression des Bläschens bei erhöhtem Schalldruck (s. Grafik 8).



Grafik 8:

Schematische Darstellung der Oszillation der Mikrobläschen (Görg 2006).

Bei weiter erhöhter Schallintensität werden sie dann instabil um sich zum Ende aufzuspalten und zerstört zu werden. Im Rahmen der Oszillation senden die Bläschen harmonische Schwingungen aus, bei der Zerstörung werden Stimulierte Akustische Emissionen freigesetzt (Blomley, Albrecht et al. 1998). Dieses Verhalten ist allen Kontrastmitteln gleich, sie unterscheiden sich nur in der Höhe der Schallenergie, bei der es zur harmonischen Antwort bzw. zur Zerstörung kommt. Kontrastmittel mit harter Schale zeigen ein sehr gutes SAE-Signal bei Zerstörung, während flexible Gashüllen bereits bei kleinen Schallenergien in Schwingung geraten und ein gutes harmonisches Verhalten haben. (s. Grafik 9).



Für die Darstellung des Kontrasteffektes auf dem Bildschirm gibt es mehrere Ansätze. Allen gemein ist der Versuch, das nicht-lineare Echoverhalten des Kontrastmittels im Blutstrom von dem linearen Echo des umgebenden Gewebes zu unterscheiden und dabei die möglichen Artefakte (Speckle, Dopplerbewegungsartefakte, Clutter, Rauschen) herauszufiltern. Das gemeinsame Ziel ist die Optimierung des Kontrast/Gewebe-Signalverhältnisses (contrast/tissue ratio) und des Kontrast/Rausch-Signalverhältnisses (contrast/noise ratio). Als sehr vorteilhaft hat sich dabei das Pulssummutationsverfahren herauskristallisiert, das mehrere aufeinanderfolgende Schallwellen einer Scanlinie miteinander verrechnet. Da sich lineare Signale gegenseitig aufheben, werden nur die

nichtlinearen Signale des Kontrastmittels dargestellt (Bauer, Hauff et al. 1999, Burns, Wilson et al. 2000). So können hier im Vergleich zu anderen Verfahren wie z.B. dem Harmonic Imaging breitbandige Schallköpfe mit besserer räumlicher Auflösung verwendet werden. Einziger kleiner Nachteil ist eine etwas herabgesetzte Bildrate.

Zur „Aktivierung“ des Kontrastmittels gibt es wie oben beschrieben 2 Möglichkeiten. Entweder werden die Gasbläschen durch hohe Schallenergie zum Platzen gebracht oder zu andauerndem Schwingen (Oszillation) angeregt. Zum Platzen werden die Bläschen durch hohe Schallenergie gebracht, was als High-MI-Verfahren bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu wird beim Low-MI-Verfahren niedrige Schallenergie verwendet, was nur zum Oszillieren anregt. Der Vorteil besteht in der Möglichkeit die Untersuchung in „Real-Time“ durchzuführen, da das Kontrastmittel dauerhaft im Gefäßsystem verbleibt und nicht nach Zerstörung der Bläschen durch einen Impuls erst wieder aufgefüllt werden muss (Blomley, Albrecht et al. 1998). Die Wahl des geeigneten Verfahrens hängt von der Art des Kontrastmittels ab. Präparate mit flexiblen Hüllen, also vorzugsweise Kontrastmittel der 2. Generation eignen sich vornehmlich für das Low-MI-Verfahren, während bei solchen mit starren, dicken Hüllen wie 1. Generations-Kontrastmitteln eher der High-MI-Mode verwendet wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde mit SonoVue® ein Kontrastmittel der 2. Generation mit einer Phospholipidhülle verwendet, welches das Gas Schwefelhexafluorid (SF_6) umhüllt. Es ist nicht membrangängig und hat eine Größe von ca. 2-10µm, was ungefähr der Größe eines Erythrozyten entspricht.

Applikation:

Die Applikation sollte möglichst über einen Zugang an einer großlumigen Armvene erfolgen, der mit einem T-Konnektorstück versehen ist. Dadurch lässt sich direkt im Anschluss an die Bolusapplikation des Kontrastmittels eine Nachspülung (Flush) mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgen, um eine möglichst vollständige Anflutung zu erreichen (Becher and Burns 2000). Die Signalstärke ist ungefähr linear von der Bläschenkonzentration abhängig, was eine quantitative Beurteilung der Durchblutung erlaubt. Die optimale Dosierung des Kontrastmittels ist von mehreren Faktoren abhängig (Ultraschalltechnik, Einstellung und Sensitivität des Gerätes, Zielorgan, etc.), allerdings reichen bei Kontrastmitteln der 2. Generation 5-10 ml aus. Darin enthalten sind bei dem hier verwendeten Präparat nur 8µl/ml Gasbläschen, was die hohe Sensitivität verdeutlicht.

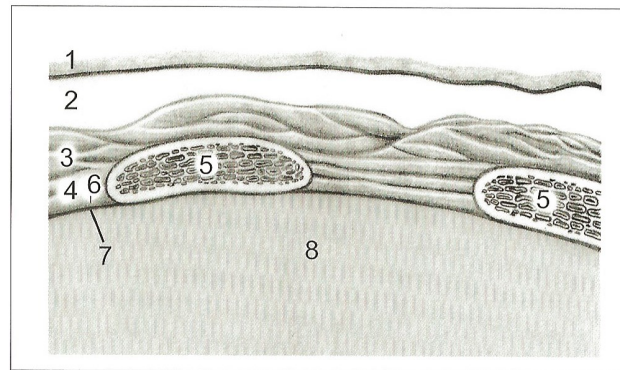
Sicherheit:

Prinzipiell gibt es wenige Risikofaktoren beim Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln. In Studien sind lediglich Allgemeinbeschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Flush-Symptomatik der Haut beschrieben (0,5-5%) je nach Symptom und je nach Kontrastmittel (Correas, Bridal et al. 2001, Jakobsen, Oyen et al. 2005). Schwerere allergische Reaktionen sind nur in Einzelfallberichten beschrieben. Das Risiko der Erzeugung von Bioeffekten durch Ultraschall induzierter Kavitation ist viel diskutiert (Mornstein 1997) und wohl das einzig klar belegbare Risiko bei Applikation von Kontrastmittel und der nachfolgenden Anwendung von Ultraschall (Morel, Schwieger et al. 2000). Zu dieser Einschätzung kam durch den Beleg mehrerer Studien (Piscaglia, Bolondi et al. 2006, Blomley, Claudon et al. 2007) des Europäischen Komitee für die Sicherheit des medizinischen Ultraschalls (ECMUS). Bei diesem Phänomen kann es zu elektromagnetischer Strahlung, Lyse der angrenzenden Zellen oder Bildung von freien Radikalen kommen. Allerdings ist die klinische Bedeutung eher untergeordnet. Als Empfehlung gilt, innerhalb von 24h nach Kontrastmittelgabe keine Lithotripsien oder energiereichen Ultraschallbehandlungen am Patienten durchführen zu lassen (Rott 1999). Weiterhin sollte der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln nach den Richtlinien der EFSUMB erfolgen (Claudon, Cosgrove et al. 2008).

3.3.3 B-Bild-Sonographie am Thorax

Lange Zeit wurde die Sonographie im Bereich des Thorax als nicht sonderlich aussagekräftig angesehen, da der hohe Impedanzunterschied an den Grenzflächen zwischen Lungenparenchym und lufthaltigem Alveolarraum eine Schallreflexion zu fast 99% bedingt und dadurch eine aussagekräftige Beurteilung allein des Lungenparenchyms zunichte gemacht wird. Ein zusätzlicher einschränkender Faktor sind die kleinen Schallfenster, die durch die engen Zwischenrippenfenster gegeben sind sowie knöchernen Begrenzungen wie Scapula oder Wirbelsäule (s. Grafik 10 und Abbildung 2), die nur knapp 65% der Lunge einsehbar machen (Krogel and Reissig 1999).

Abb.44 : Schematische Darstellung der Anatomie der Thoraxwand



- | | | | |
|---|-----------------------|---|-------------------|
| 1 | Haut | 5 | Rippe |
| 2 | Subkutanes Fettgewebe | 6 | Pleura parietalis |
| 3 | Thoraxwandmuskulatur | 7 | Pleura viszeralis |
| 4 | Interkostalmuskulatur | 8 | Lunge |

07.00

Grafik 10:

Schematische Darstellung der Brustwandanatomie (Görg 2008).

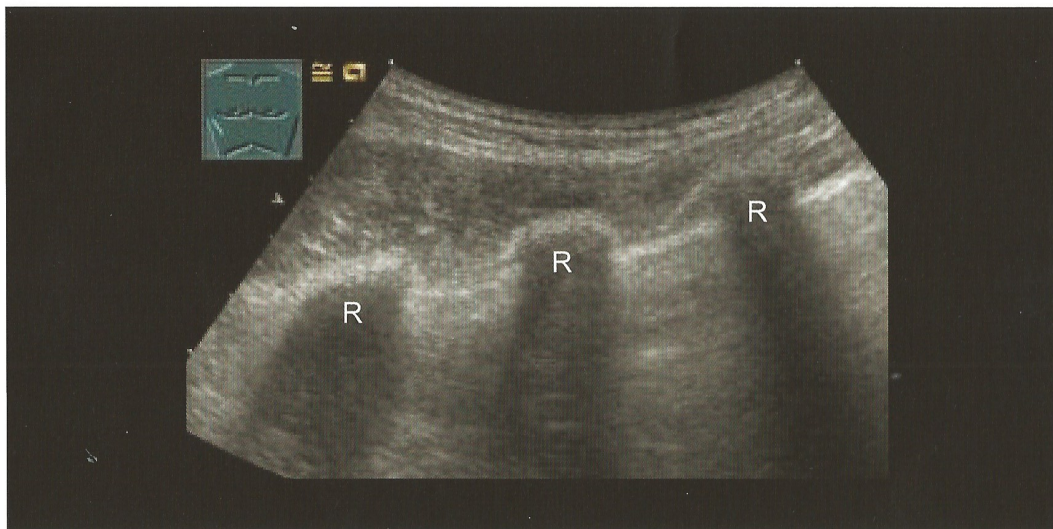
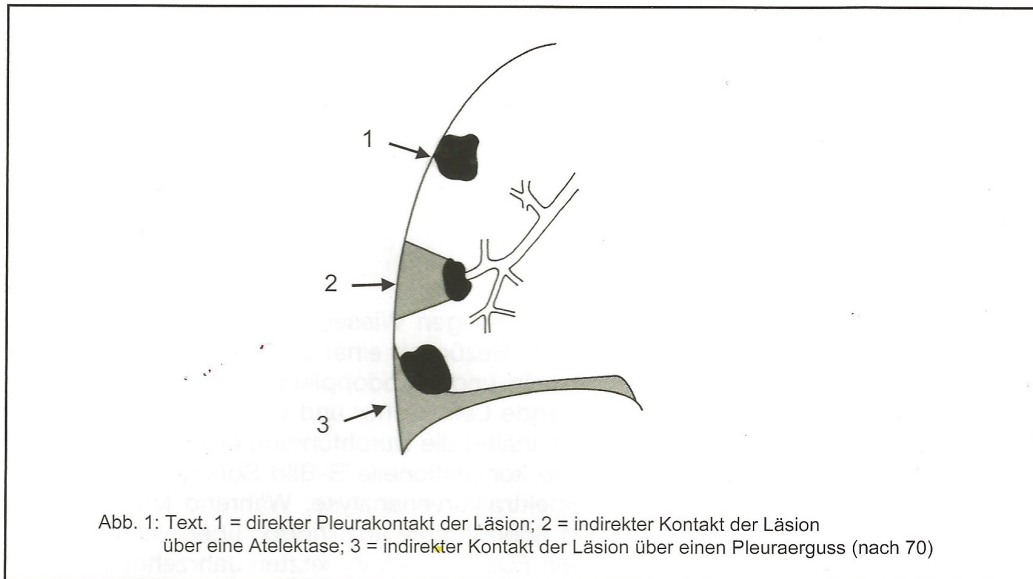


Abbildung 2:

Transthorakaler B-Bild-Ultraschall mit Darstellung der Interkostalräume sowie der Rippen (R) und der nachfolgenden dorsalen Schallauslöschung (Görg 2008).

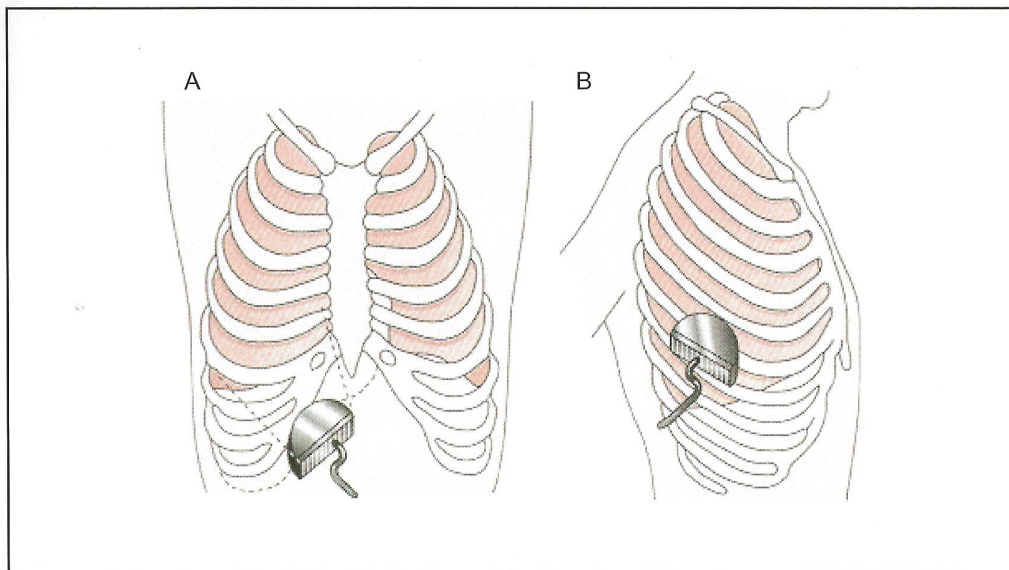
So verschob sich das Hauptaugenmerk bei der Indikation schnell auf die Beurteilung der Pleura und die Diagnostik im Rahmen von Prozessen, die das luftgefüllte Gewebe verdrängen und dann auch durch Ultraschall darstellbar sind wie im Rahmen von Pleuraergüssen, pleuraständigen Läsionen oder peripheren Atelektasen (s. Grafik 11). Heute ist die Sonographie der Goldstandard in der Diagnostik des Pleuraergusses (Görg, Schwert et al. 1991, Dietrich, Hirche et al. 2003).



Grafik 11:

Schematische Darstellung der Voraussetzungen für die sonographische Darstellbarkeit von pleuralen und pulmonalen Läsionen (Görg 2008).

Die Untersuchung wird je nach Befundtopographie am besten am sitzenden oder liegenden Patienten vorgenommen. Durch Verschränken der Arme des Patienten hinter dem Kopf werden die Interkostalräume etwas aufgeweitet, was ein breiteres Schallfenster zulässt. Man benutzt bei pleural erwarteten Befunden vorzugsweise Linearscanner mit hohen Frequenzen zwischen 5-10 MHz, die auch bei der Schilddrüsendiagnostik eingesetzt werden. Optimal für die Pleuradarstellung wären neuere Schallköpfe mit 10-13 MHz-Frequenzspektrum (Mathis 2010). Bei tiefer erwarteten Befunden werden in der Regel Sektorscanner mit Frequenzen zwischen 2-4 MHz eingesetzt. Dies verspricht zum einen eine bessere Auflösung in tieferen Untersuchungsbereichen und zum anderen wird durch den Sektorkopf eine kleinere Ankopplungsfläche auf der Haut benötigt, was Vorteile in der Umgehung des Schallschattens durch die Rippen bringt. Der Ablauf der Untersuchung ist befundadaptiert, wobei die Schnittebenen in der Regel parallel zum Verlauf der Rippen liegen (s. Grafik 12). Die Supraklavikulargruben bilden ebenfalls wie die Interkostalräume „akustische Fenster“. Im subkostalen Schnitt rechts lässt sich transhepatisch das Zwerchfell beurteilen, während im linken Oberbauch häufig Überlagerungen durch intestinale Luft die Beurteilung einschränken. Die Recessi phrenicocostales lassen sich beidseits in longitudinaler Schnittebene im Bereich der Flanken darstellen.



Grafik 12:

Schematische Darstellung der Schallkopfpositionierung bei der Thoraxsonographie (Görg 2008).

Beim gesunden Patienten kann man das „pleurale Reflexband“ sehen, welches dem Reflex an der Grenze zwischen Pleura visceralis und belüfteter Lunge einerseits und der Thoraxwand andererseits, entspricht. Man kann eine atemabhängige Verschieblichkeit zwischen der Pleura viszerale und Pleura parietalis erkennen, was den physiologischen Zustand des Pleuraspaltes zu erkennen gibt (s. Abbildung 3). (Krogel and Reissig 1999)

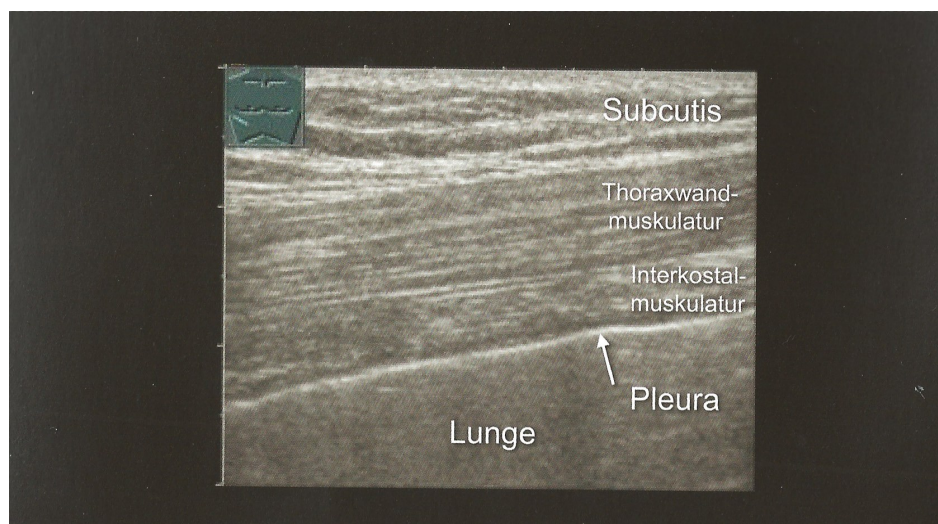


Abbildung 3:

B-Bild-Ultraschall mit Längsschnitt eines Interkostalraumes (Görg 2008).

3.3.4 Farbdopplersonographie am Thorax

Die Farbdopplersonographie (FDS) wird am Thorax eingesetzt um die verschiedenen Arten von Flüssigkeiten und deren Flussrichtung darzustellen. Die oben erwähnte duale Gefäßversorgung der Lunge, die Interkostalararterien, Tumorneoangiogenese und stehenden Flüssigkeitsansammlungen im Pleurabereich (Görg and Bert 2004) spielen bei einer Vielzahl von Erkrankungen eine wichtige Rolle sowohl in der Pathophysiologie als auch bei der Möglichkeit sich die Veränderung diagnostisch zunutze zu machen (Abbildung 4).

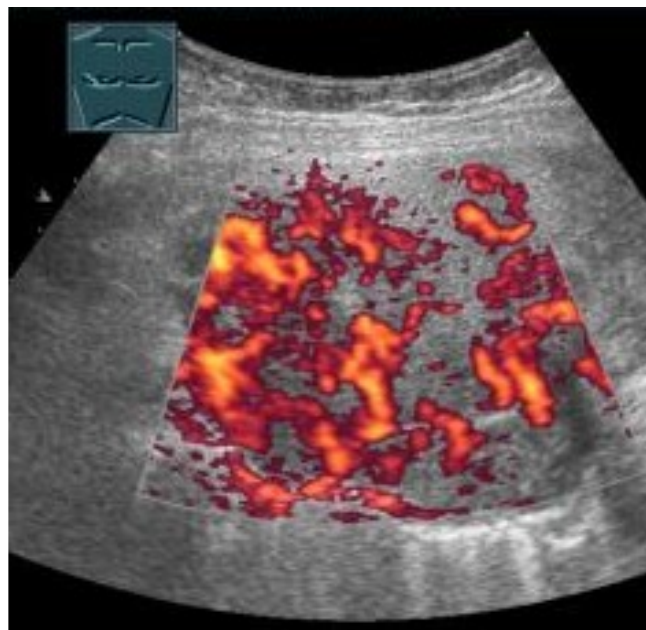


Abbildung 4:

Gefäßdarstellung in der FDS einer Lungenmetastase durch Nierenzell-CA (Mathis 2010).

Die hämodynamischen Befunde zur Gefäßbeurteilung lassen sich in 2 Gruppen einteilen. Man unterscheidet in qualitative und semiquantitative Parameter (Görg 2008).

Die qualitativen Befunde beurteilen die Flussrichtung sowie die –charakteristik von Strömungen im Lungenparenchym. Differenziert wird dabei zwischen fehlenden Flusssignalen (FS), vereinzelt FS, verstärkt-ungeordneter oder verstärkt-baumartiger Vaskularisation und dem arteriellen Turbulenzphänomen in Konsolidierungsarealen. Dabei sind die erhobenen Befunde sowohl von der Größe der Läsion abhängig, als auch von der Qualität des Ultraschallgerätes und der Erfahrung des Untersuchers. Weiterhin spielen die Ätiologie, Größe und Lage der Läsion sowie die Compliance des Patienten eine Rolle. Ungefähr 20% der peripheren Läsionen zeigen überhaupt kein Flusssignal (Yuan, Chang et al. 1994). Reduziertes Flusssignal ist häufig bei malignen pleuralen Läsionen und

granulomatösen Herdbildungen zu finden, während ein verstärkt-ungeordnetes Muster häufig hinweisend auf eine maligne Raumforderung mit Tumorneoangiogenese ist. Baumartige Vaskularisationen sind eher bei benigner Ursache oder bei Pneumonien zu finden (Görg and Bert 2004). Potentielle Störfaktoren sind Spiegelprojektionen, atemabhängige Bewegungsartefakte oder fortgeleitete kardiale Pulsationen (Görg 2008).

1. Qualitative Darstellung der Parenchymvaskularisation
 - fehlende Flusssignale (FS)
 - vereinzelte Flusssignale
 - verstärkte, astartige Flusssignale
 - arterielle turbulente Flusssignale
2. Spektralkurvenanalyse arterieller FS
 - Bronchialarterie (BA)
 - Pulmonalarterie (PA)
 - Interkostalarterie (ICA)
 - Tumorneoangiogenese (TN)
3. Kontrastunterstützte Sonographie

Tabelle 2:

Möglichkeiten der sonographischen Lungengefäßdarstellung (Görg 2008).

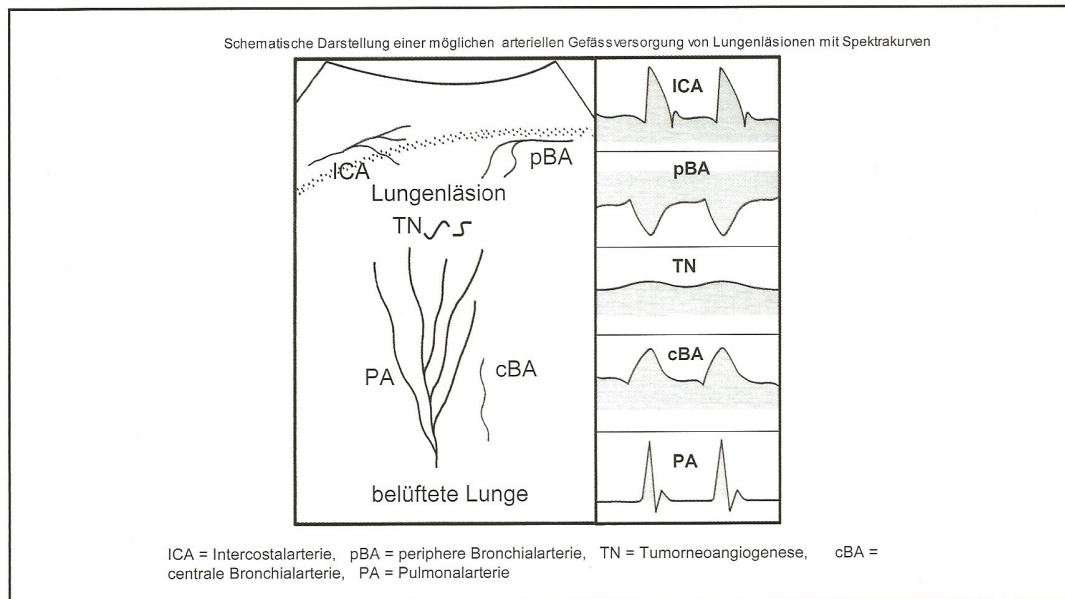
Die semiquantitativen Parameter wie der Pulsatilitätsindex (PI) und der Resistenzindex (RI) werden zur Analyse der Spektralkurve von arteriellen Blutströmen innerhalb einer pathologischen Läsion benutzt. Man kann die Spektralkurven von Bronchialarterien (BA), Pulmonalarterien (PA), Interkostalarterien (ICA) und von Tumorneoangiogenese (TN) differenzieren (s. Tabelle 2+3)

Pulmonalarterien (PA)	Variable Lokalisation, zentrifugal vom Hilus zur Lungenoberfläche verlaufend, hochimpedantes, meist triphasisches FS
Bronchialarterien (BA)	Variable Lokalisation, variable Flussrichtung, niedrigimpedantes monophasisches FS
Interkostalarterien (ICA)	Streng interkostale Lokalisation, nahezu horizontaler Gefäßverlauf, hochimpedantes meist monophasisches FS
Tumorneoangiogenese (TN)	Variable Lokalisation, variable Flussrichtung, nahezu konstanter Fluss, keine systolisch-diastolische Variation

Tabelle 3:

Gefäßversorgung und FS der arteriellen Spektralkurvenanalyse bei thorakalen Gefäßen (Görg 2008).

Im Rahmen mehrerer Studien konnte nachgewiesen werden, dass Pneumonien und Atelektase durch ihr hochimpedantes Flussmuster am ehesten pulmonalarterielle Versorgung haben (Yuan, Chang et al. 1994) und die unterschiedlich hohen Widerstandsindices einer unterschiedlich hypoxiebedingten Vasokonstriktion geschuldet sind (Yuan, Yang et al. 2000). Niedrigimpedante monophasische FS sind bronchialarterieller Genese und nicht wie ursprünglich angenommen, auf Tumorneoangiogenese zurückzuführen, da sie auch in benignen Läsionen zu finden sind. Tumorgefäße haben nahezu konstanten Fluss ohne systolisch-diastolische Schwankungen (Hsu, Ikezoe et al. 1996). Allerdings lassen sie sich aufgrund der langsamen Flussgeschwindigkeiten aus den limitierten Möglichkeiten der üblichen Ultraschallgeräte häufig sonographisch nicht darstellen und auch Spezifität und Sensitivität der Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen sind mit 72% bzw. 53% nicht sehr aussagekräftig. Durch die Untersuchung der ICA und die Feststellung einer dafür charakteristischen monophasischen hochimpedanten Spektralkurve, konnte bei auf die Thoraxwand beschränkten Tumoren eine interkostale Gefäßversorgung erkannt werden, während auf der andere Seite Läsionen, die das Lungenparenchym mitinfiltrieren, ein komplexeres Gefäßmuster aufweisen (s. Grafik 13 und Abbildung 5) (Görg, Seifart et al. 2003, Görg, Bert et al. 2005).



Grafik 13:

Schematische Darstellung von potentiellen Möglichkeiten der arteriellen Gefäßversorgung sowie den entsprechenden Spektralkurven der Farbdopplersonographie (Görg 2008).

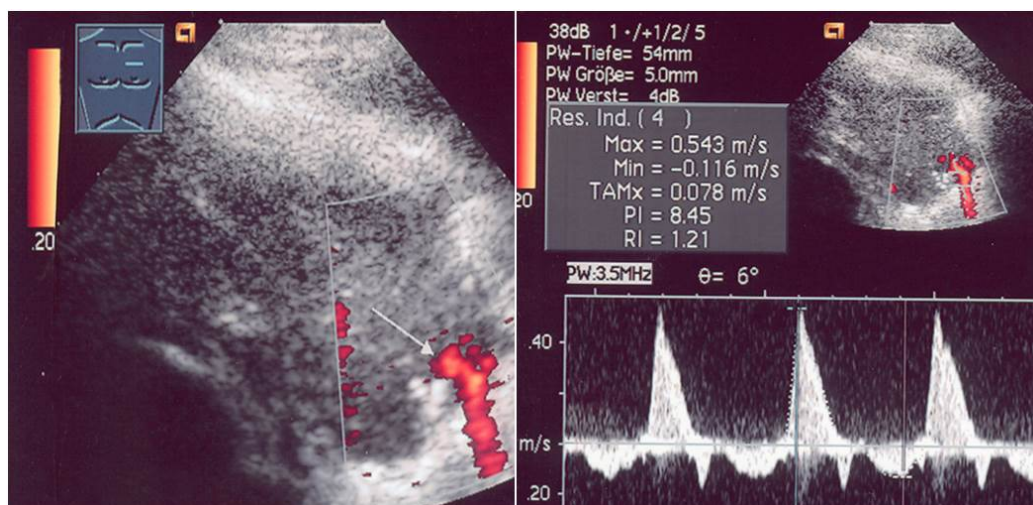


Abbildung 5:

Biphasisch hochimpedantes Flussmuster im zentralen Teil der Lunge als Hinweis auf eine Pulmonalarterie (Mathis 2010). Weitere Beispiele finden sich im Anhang A8.

3.3.5 Kontrastunterstützte Sonographie am Thorax

Um die kontrastunterstützte Sonographie richtig interpretieren zu können, muss man die Prinzipien sowohl der B-Bild-Sonographie als auch der KUS verstanden haben. Hier gelten dieselben anatomischen Besonderheiten, die bereits vorher erwähnt wurden, so lassen sich

nur konsolidierte Lungenareale und pleuraständige Läsionen beurteilen, während gesundes Lungenparenchym keine validen Ergebnisse bringt.

Der Untersuchungsablauf beginnt mit der normalen B-Bild-Sonographie, die die Grundlage für die weiteren Untersuchungen ist. Anschließend wird über einen venösen Zugang das Kontrastmittel appliziert, welches im rechten Ventrikel nach wenigen Sekunden, im linken Ventrikel nach ca. 7-10 sec zu sehen ist (s. Abbildung 6). Im peripheren Gewebe reichert sich das Kontrastmittel nach ca. 11-15 sec an. Rein pulmonal-arterielle Läsionen färben sich also nach ca. 1-6 sec in der sogenannten „früharteriellen Phase“ an, während in rein bronchial-arteriellen bzw. interkostal-arteriellen Läsionen nach ca. 8-12 sec Kontrastmittel zu sehen ist. Die Zeit, bis das Kontrastmittel in der Läsion zu sehen ist, wird als „Time of Enhancement (TE)“ bezeichnet. Weitere Beobachtungsmerkmale sind das „Extent of Enhancement (EE)“ und die „Homogeneity of enhancement (HE)“. Die EE beschreibt, in welchem Ausmaß das Kontrastmittel im Vergleich zum Referenzgewebe (für gewöhnlich die Milz) in der Läsion anflutet. Hierbei wird zwischen einer verminderten (hypoechogenen), gleichen (isoechogenen) oder einer verstärkten (hyperechogenen) Anflutung unterschieden. Die HE beschreibt, in welcher Homogenität sich das Kontrastmittel in der Läsion verteilt. Hier wird in homogene und inhomogene Befunde unterschieden.

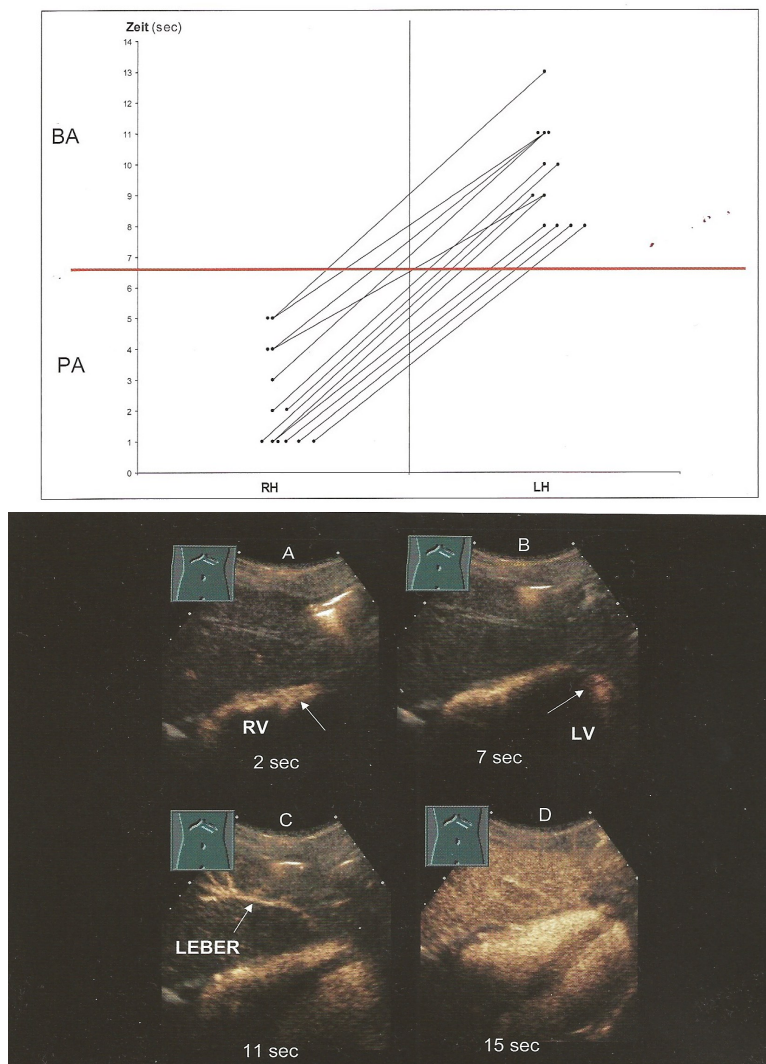


Abbildung 6:

Oben: Time of Enhancement im linken bzw. rechten Ventrikel in der KUS bei 13 Probanden. Eine Differenzierung zwischen pulmonal- und bronchialarterieller Gefäßversorgung kann anhand der roten Linie gestellt werden (Görg 2008).

Unten: Darstellung des Kontrastmittels im 4-Kammer-Blick bei einem gesunden Probanden. Die Leber kann als Referenz verwendet werden (Görg 2008).

BA=Bronchialarteriell; PA=Pulmonalarteriell

RH(V)= rechtes Herz (Ventrikel); LH(V)=linkes Herz (Ventrikel)

Ein starres Zeitfenster bei der Beurteilung ob es sich um eine pulmonal- oder bronchialarterielle Versorgung handelt, lässt sich nicht festlegen, da verschiedene patientenabhängige Faktoren in die Interpretation mit einbezogen werden müssen. So sind die Anflutungsgeschwindigkeiten genauso von der Herzfrequenz und der -pumpleistung abhängig wie von bestehenden Lungenerkrankungen oder von der Tatsache, ob es sich um einen peripher- oder zentral-venösen Zugang handelt (s. Abbildung 7).

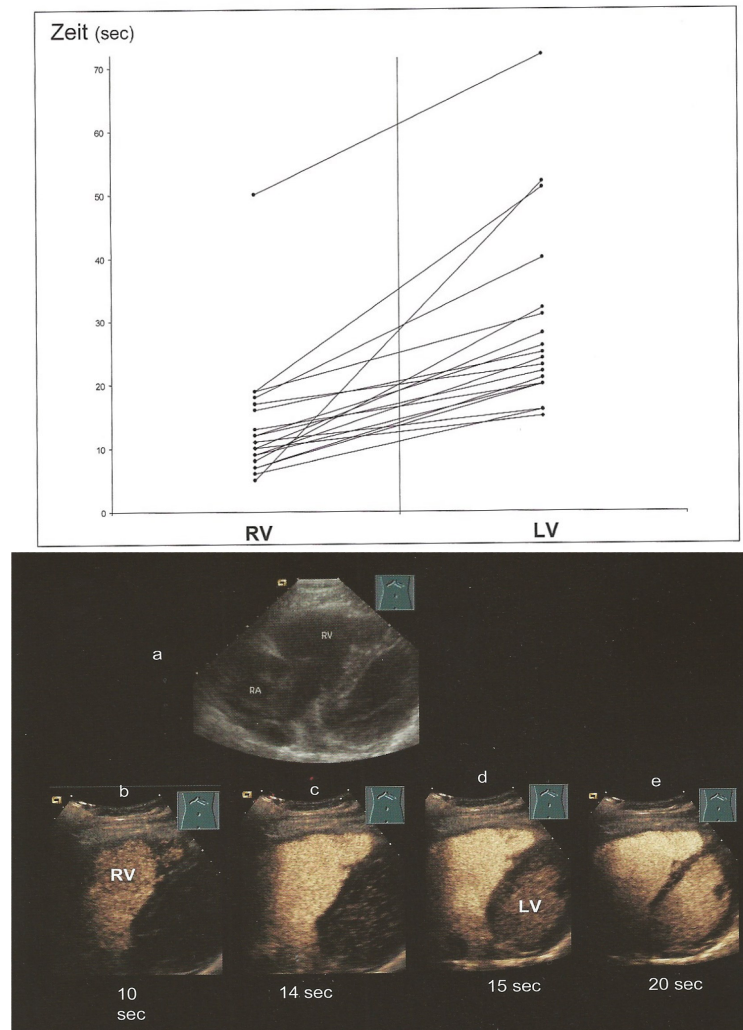


Abbildung 7:

Oben: Time of Enhancement im linken bzw. rechten Ventrikel in der KUS bei 21 Probanden mit NYHA 3-4. Eine Differenzierung zwischen pulmonal- und bronchialarterieller Gefäßversorgung ist nicht möglich (Görg 2008).

Unten: Darstellung des Kontrastmittels im 4-Kammer-Blick bei einem Probanden mit Kardiomyopathie (Görg 2008).

BA=Bronchialarteriell; PA=Pulmonalarteriell

RH(V)= rechtes Herz (Ventrikel); LH(V)=linkes Herz (Ventrikel)

Um eine verlässliche Aussage über die TE einer Läsion machen zu können, muss man die Anflutung des Kontrastmittels sowohl in der Läsion als auch in einem Referenzgewebe beurteilen. Als Referenz kann man dabei die „systemische Kontrastmittel-Erscheinungszeit (KME-Zeit)“ entweder in den Herzventrikeln oder in jedem weiteren parenchymatösen Organ wie z.B. der Milz nehmen (Forsberg, Goldberg et al. 1999, Görg and Bert 2006). Auch die Thoraxwand ist als Referenz geeignet. In dieser Arbeit wurde die Milz aufgrund der Vorteile hinsichtlich ihrer ausgeprägten und homogenen KM-Anflutung als in-vivo-Referenz verwendet. Eine Läsionsanflutung vor der systemischen KME-Zeit ist

kennzeichnend für eine pulmonalarterielle Gefäßversorgung. Bei der Beurteilung der bronchial- oder interkostalarteriellen Zeit beurteilt man zusätzlich das Ausmaß der Kontrastmittelanreicherung im Referenz-Parenchym, wobei man hier zwischen einer arteriellen (1-30 sec) und einer parenchymatösen (1-5 min) Phase unterscheiden kann (Görg 2008). Da es in der Milz im Gegensatz zu anderen Organen wie der Leber selten zu parenchymatösen Veränderungen kommt, kann man anhand der parenchymalen Phase der Milz ein pulmonales- von bronchialarteriellem Flussmuster differenzieren (Beispiel siehe Abbildung 8). Beim pulmonal-arteriellem Anflussverhalten findet man zusätzlich zur oben genannten Anflutung in der Läsion vor der Anflutung im Milzparenchym eine isoechogene oder sogar gesteigerte Kontrastanreicherung in der Läsion im Vergleich zur Milz. Eine bronchial- bzw. interkostal-arterielle Versorgung kennzeichnet sich durch eine verzögerte Zeit der Kontrastanreicherung und verminderte bis isoechogene Kontrastanreicherung. Anflussmuster- und -zeiten, die nicht damit korrelieren (also hypoechogene, aber schnelle Anflutung oder aber langsame Anflutung aber hyperechogene Anflutung) scheinen eine Mischversorgung aus beiden Gefäßsystemen zu beschreiben oder sind zumindest bislang nicht eindeutig zu klassifizieren.

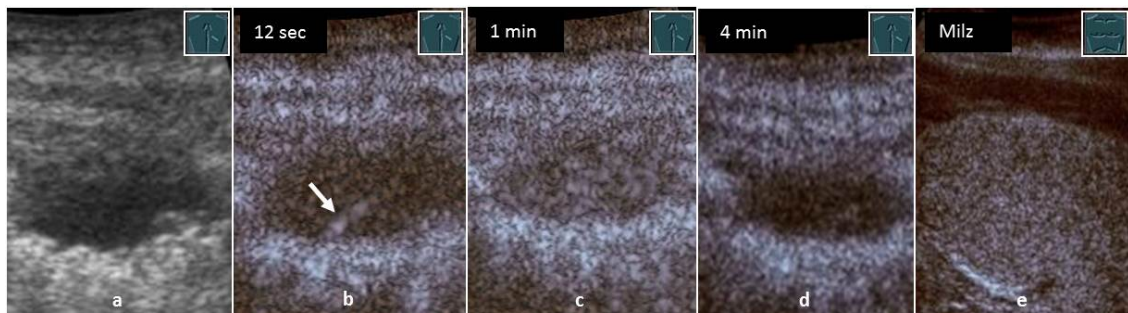


Abbildung 8:

53-jähriger Patient mit multiplen Lungenrundherden bei M. Hodgkin. **a** B-Bild Darstellung eines homogen echoarmen Rundherdes pleurarandständig. **b** In der arteriellen Phase KM-Anreicherung nach 12 sec in einem randständigen Gefäß (Pfeil). **c** Homogene KM-Anreicherung nach 1 min. **d** Keine KM-Anreicherung mehr nach 4 min. **e** Milz als Referenzorgan mit homogener KM-Anreicherung. Dies spricht für eine bronchialarterielle Gefäßversorgung.

3.3.6 Indikation

Der Goldstandard in der Untersuchung von Befunden im Bereich des Thorax ist das Spiral-CT. Der Ultraschall ist allerdings durch die gute Verfügbarkeit der Geräte schon in der Notaufnahme bzw. am Patientenbett allgemein, den schnellen Untersuchungsvorgang und die geringe Invasivität und fehlende Strahlenbelastung eine gute Alternative, so dass die Indikation großzügig gestellt werden kann. Sowohl B-Bild-Sonographie als auch FDS und KUS können eingesetzt werden.

Auch die Kontrastmittelsonographie ist schnell und jederzeit verfügbar und kann bei Bedarf im Rahmen von Follow-Up-Untersuchungen (auch aufgrund ihres geringen Nebenwirkungsspektrums) mehrfach wiederholt werden.

In Tabelle 4 sind die wichtigsten Indikationen aufgezählt.

1. Symptomorientierte Untersuchung bei sichtbarer oder tastbarer Raumforderung an der Thoraxwand.
2. Symptomorientierte Untersuchung bei lokalisertem Thoraxschmerz
3. Symptomorientierte Untersuchung bei Dyspnoe
4. Komplementäre Untersuchung bei röntgenologischen flächenhaften Verschattungen
5. Bildgebende Führung zur:
Thorakozentese/Drainage/Pleurabiopsie
Perkutanen transthorakalen Feinnadel-/Stanzbiopsie
6. Prüfung der Zwerchfelldynamik

Tabelle 4:

Indikationen zur Sonographie von Brustwand, Pleura und Lungen(Görg 2008).

3.4 Computertomographie des Thorax

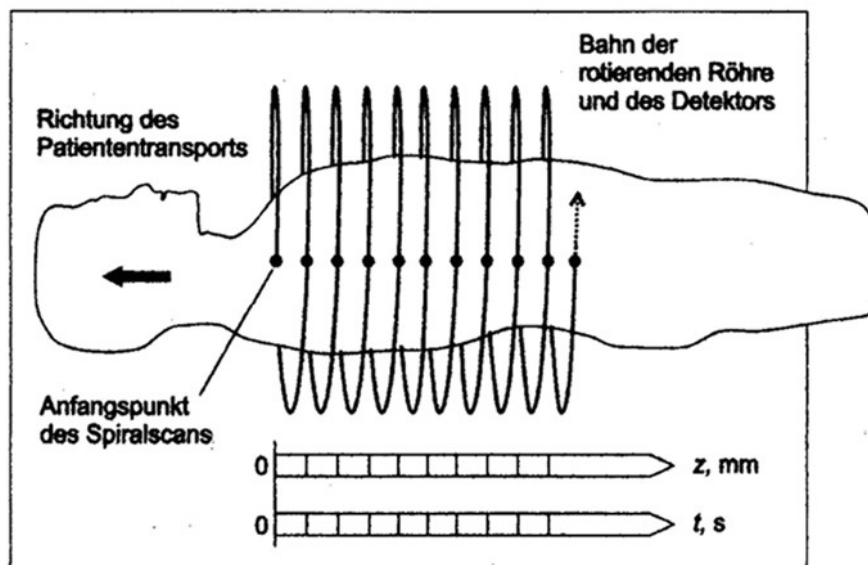
Bei der CT handelt es sich um ein spezielles Schichtaufnahmeverfahren, wobei eine Röntgenröhre kontinuierlich um den Brustkorb parallel zur Körperachse des liegenden Patienten gedreht wird. Ein dünner Röntgenstrahl tastet dabei den Patienten ab (Schlungbaum, Flesch et al. 1994) und wird durch die verschiedenen Gewebearten unterschiedlich geschwächt.

Ein CT-Gerät besteht aus:

- einer Gantry (Abtasteinheit): hier befinden sich der Hochspannungsgenerator, die Röntgenröhre, ein Blendensystem, die Kühlung und das Detektorsystem
- einer Patientenliege
- einem Bedienpult
- und einem Computer

Der Anteil der Strahlung, der nicht absorbiert oder reflektiert wurde, trifft auf einen bandförmigen, entsprechend gebogenen Detektorkranz. Die Schwächung wird erfasst und via PC in die Datenmatrix eines Schnittbildes eingelesen und berechnet, bis ein zweidimensionales Bild entsteht (Schwenzer, Ehrenfeld et al. 2000, Östmann 2002).

Die Darstellung erfolgt in unterschiedlichen Grauwerten und ist auf ungefähr 4000 Einheiten festgelegt. Das menschliche Auge kann nur ca. 20 Grauwerte unterscheiden. Um dieses Problem zu umgehen, wird die sogenannte Fenstertechnik verwendet. Aus dem gesamten Spektrum der errechneten Dichtewerte, die in Graustufen dargestellt werden, wird im Fenster nur ein Teil präsentiert. Beim Weichteilfenster werden z.B. nur Dichtewerte zwischen 240 bis -160 HE (Hounsfield-Einheit) berücksichtigt. Alle anderen Werte erscheinen schwarz oder weiß (Schwenzer, Ehrenfeld et al. 2000, Östmann 2002). Der Aufnahmemodus erfolgt sequenziell, d. h. Schicht für Schicht. Geschieht die Drehung um den Patienten bei gleichzeitigem Patientenvorschub sehr schnell, ist eine Erfassung ganzer Körperabschnitte im Spiralmodus möglich (s. Grafik 14).



Grafik 14:
Aufnahmeprinzip eines Spiral-CT
(Kalender 2006)

Aus sagittaler, koronarer und transversaler Schichtebenen können über digitale Rekonstruktionen dreidimensionale Darstellungen (3D-CT) hergestellt werden. Die Darstellung kann mit Hilfe einer Kontrastmittelinjektion verbessert werden. Hierbei werden die vaskularisierten Bereiche in der Dichte angehoben werden (Schlungbaum, Flesch et al.

1994). Bei den Kontrastmitteln werden wasserlösliche von nichtwasserlöslichen Kontrastmitteln unterschieden. Die klassische Substanz der nicht-wasserlöslichen Kontrastmittel stellt das Bariumsulfat dar. Es findet Anwendung in der Magen-Darm-Diagnostik und wird oral appliziert. Die wasserlöslichen Kontrastmittel, welche bei der CT des Thorax zur Bronchial-Karzinom-Diagnostik verwendet werden, enthalten als kontrastgebendes chemisches Agens das Jod (Lissner, Fink et al. 1992). Die Schichtdicke beträgt hierbei 5-8mm, beurteilt wird im Lungen- und im Weichteilfenster. Die Nachteile der Computertomographie bestehen zum einen in der allergischen Komponente bei Kontrastmittelapplikation, zum anderen aber in der hohen Strahlenbelastung sowohl beim Nativ- als auch beim Kontrastmittel-CT. Bei einem Thorax-CT beträgt die dem Patienten verabreichte Strahlendosis zwischen 5,8 und 8 mSv. Zum Vergleich beträgt die Dosis bei einer Röntgenaufnahme des Thorax 0,02 - 0,1mSv (Shrimpton, Hillier et al. 2005, Loose 2008).

3.5 Diagnostik Bronchialkarzinom

Laboruntersuchung:

Basiswerte sind das Blutbild sowie die Blutgerinnung. Diese sind unter anderem relevant für die Durchführung weiterer invasiver Diagnostik. Zur Therapieplanung werden weiterhin Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium), Nierenfunktionswerte (Harnstoff, Kreatinin) sowie Leberenzyme (GOT, GPT, γ -GT, LDH, AP, Bilirubin) untersucht. Hierbei lassen sich auch mögliche paraneoplastische Veränderungen feststellen. Serumentumormarker wie NSE beim SCLC oder auch CEA und CYFRA 21-2 beim NSCLC werden weder zum Screening noch zur Tumornachsorge empfohlen (Thomas, Gatzemeier et al. 2000, Gibson, Geddes et al. 2003).

Pathomorphologische Diagnostik:

Die Qualität der morphologischen Diagnose eines Bronchialkarzinoms ist sowohl von der Qualität des gewonnenen Untersuchungsmaterials als auch von der Erfahrung des Pathologen abhängig. Für eine tumorspezifische Therapie sollte eine histologische Sicherung angestrebt werden. Die Probengewinnung erfolgt durch bronchoskopische trans- oder perbronchiale Nadelpunktion, bronchiale Bürstenabstriche oder die transkutane Nadelpunktion. Ist dies nicht möglich oder zweifelhaft, ist eine eindeutige Zytologie aus Sputum oder durch bronchoalveoläre Lavage gewonnener Flüssigkeit ebenfalls aussagekräftig (Thomas, Gatzemeier et al. 2000).

Schnittbildverfahren:

Die Basisuntersuchung bei Verdacht auf Bronchialkarzinom wird durch Röntgenthoraxaufnahmen in 2 Ebenen entdeckt. Die Aufnahme im seitlichen Strahlengang ist dabei obligat um retrokardiale Prozesse kenntlich zu machen und eine erste Lageeinschätzung vornehmen zu können. Hier können Herde ab einem Durchmesser von ca. 5-8 mm erkennbar sein. Als folgender Schritt ist das Spiral-CT indiziert, dass zusammen mit einem Kontrastmittelbolus eine höhere Sensitivität hat, als ein konventionelles CT. Es wird von der Supraklavikularregion bis zum mittleren Nierendrittel nach bestimmten Vorgaben (s. Tabelle 5) gefahren. So können Aussagen zur Tumorausdehnung, mediastinalen Lymphknoten, Thoraxmetastasen und möglicher Metastasen im Oberbauch gemacht werden (Thomas, Gatzemeier et al. 2000).

Standard: 5 mm/7,5 mm/5 mm (Kollimation/Tischvorschub/rekonstruierter Schichtabstand)
Einzelne Dünnschichten zur Bewertung kritischer Strukturen (Fettgehalt, Verkalkungen im Tumor, aortopulmonales Fenster, T3/T4-Befall, endobronchialer Befall=)
Ausdehnung des Thorax-CT von Supraklavikularregion bis mittleres Nierendrittel
Bei Dokumentation Parenchym und Weichteil-/Knochenfenster in getrennten Ausdrucken
Kontrastmittelgabe obligat (70ml Kontrastmittel mit 2ml/s) bei fehlender Kontraindikation

Tabelle 5:

Technische Standards der CT-Untersuchungsmethodik bei Verdacht auf Bronchial-CA (Bittner and Felix 1998)

Nuklearmedizinische Untersuchung:

Zum Nachweis von Knochenmetastasen wird bei passender Indikation (Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, erhöhte AP- und Calciumkonzentration im Serum) wird die Skelettszintigraphie eingesetzt. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) kann zur Dignitätsbeurteilung eines peripheren Rundherdes, zum mediastinalen Lymphknotenstaging oder bei der Diagnostik von Lokalrezidiven eingesetzt werden (Thomas, Gatzemeier et al. 2000).

Biopsieverfahren:

Die bioptischen Verfahren sind obligat und dienen wie oben erwähnt zur Feststellung der Tumormorphologie und der Tumorausdehnung. Mit der Bronchoskopie können in bis zu 74% der Fälle endobronchiale Veränderungen nachgewiesen werden sowie eine Beurteilung der endobronchialen Tumorausbreitung vorgenommen werden.

Die Thorakoskopie wird bei Patienten mit Pleuraerguss vorgenommen, bei denen in der Zytologieprobe ein negativer oder fragwürdiger Befund erhoben wurde (Thomas, Gatzemeier et al. 2000).

Die Mediastinoskopie wird zur Probengewinnung von mediastinalen Lymphknoten eingesetzt, was eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität hat, aber nicht an allen Lungensegmenten durchgeführt werden kann. Für den Einsatz der Mediastinoskopie gibt es allerdings noch keinen Konsens.

Funktionsdiagnostik:

Die präoperative Funktionsdiagnostik versucht zu evaluieren, inwiefern ein Patient durch eine Resektion von Lungenteilen in seiner Lebensqualität beeinträchtigt wäre. Hierbei ist das Ein-Sekundenvolumen bei forcierter Expiration (FEV₁), dass in der Spirographie gemessen wird, die prognostisch bedeutendste Größe. Weiterhin lässt sich zur Abklärung eine Ganzkörperplethysmographie durchführen und die Resistance, intrathorakales Gasvolumen und die Compliance bestimmt wird.

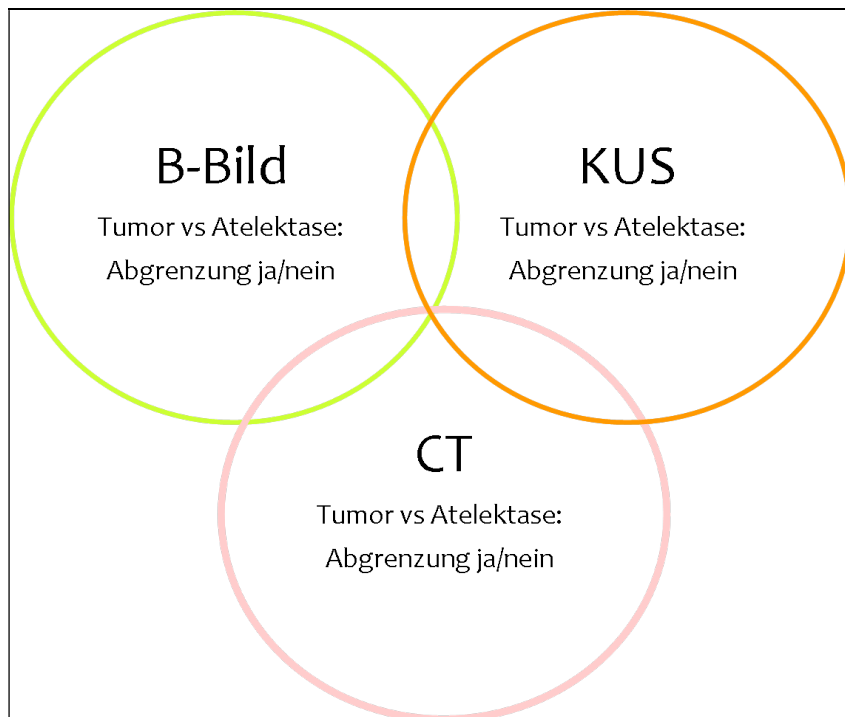
In der arteriellen Blutgasanalyse (aBGA) können Patienten hinsichtlich ihrer Operabilität schon im Vorfeld ausgeschlossen werden. Mindestwerte für den Sauerstoffpartialdruck sind 6,7 – 8,0 kPa (50 – 60 mmHg). Ergometrie und Lungenperfusionsszintigraphie dienen der Einschätzung des Funktionsverlustes durch Wegfall eines potentiell zu resezierenden Lungenteils.

Die Echokardiographie dient zur präoperativen Risikoabschätzung der kardialen Funktion bei grenzwertig funktioneller Resektabilität oder positiver kardialer Anamnese (Thomas, Gatzemeier et al. 2000).

4. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie ist es

1. den Stellenwert der KUS im Vergleich zur konventionellen B-Bild Sonographie hinsichtlich der Abgrenzung von Tumorgewebe und atelektatischem Gewebe zu untersuchen.
2. Die gewonnen Daten sollen mit der Referenzmethode der kontrastunterstützten Computertomographie verglichen werden (s. Grafik 15). Ein ausführlicheres FlowChart findet sich im Anhang unter Grafik A9.



Grafik 15:

Darstellung des Zusammenhanges der durchgeführten Ultraschall- und CT-Untersuchungen.

5. Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die das Krankenblattarchiv der Inneren Medizin der Universitätsklinik Marburg und die Krankenblätter des Interdisziplinären Ultraschallzentrums des Universitätsklinikum Marburg als Quelle nutzt.

5.1 Studieneingangskriterien

Folgende Kriterien wurden für die Aufnahme in die Studie festgelegt:

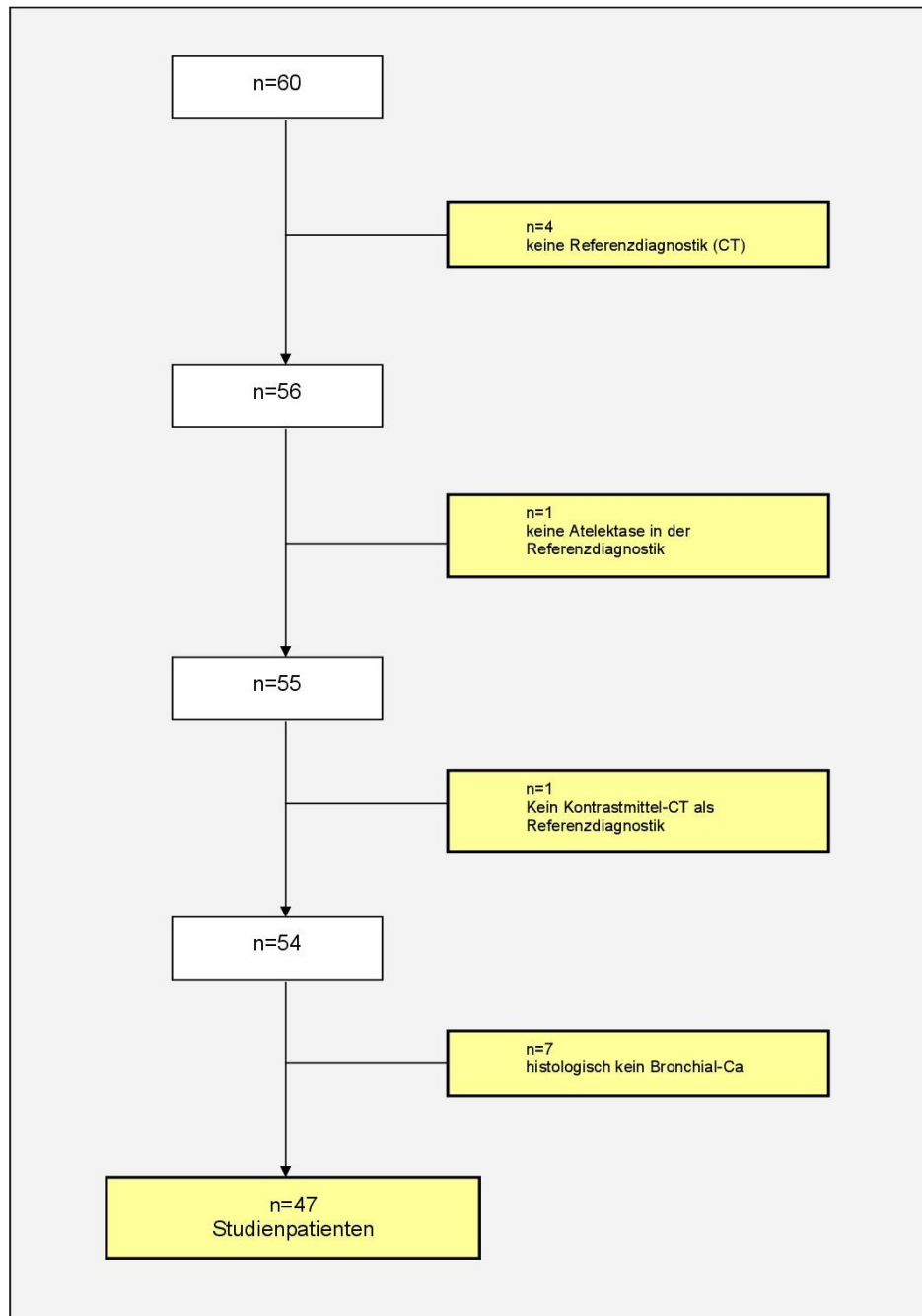
- Zentrales Bronchialkarzinom (histologisch gesichert NSCLC oder SCLC) mit nachgeschalteter Atelektase
- Durchführung von B-Bild Sonographie und KUS am Thorax
- Kontrastmittelunterstütztes CT-Thorax als Referenzdiagnostik
- Abstand der Referenzdiagnostik nicht länger als 6 Wochen

Tabelle 6:
Eingangskriterien für die Studienpatienten

5.2 Patienten

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum von Mai 2004 bis Dezember 2009 im Zentrum für Ultraschall der Klinik für Innere Medizin. Die Anforderung des Ultraschalls wurde durch den behandelnden Dienstarzt der internistischen Station oder der Notaufnahme gestellt. Die Aufklärung der Patienten zur Durchführung einer KUS erfolgte durch das ärztliche Personal des Ultraschallzentrums. Alle an der Studie beteiligten Patienten gaben ihre Einwilligung zur Untersuchung und Verwendung der Ergebnisse. Dabei war die Diagnose „Bronchialkarzinom“ bei den Patienten im vor der Untersuchung bereits bekannt.

Insgesamt wurden n=62 Patienten im oben genannten Zeitraum erfasst. Den Patienten wurden vorläufige Nummern zugeteilt, die im Rahmen der Bearbeitung auch stets beibehalten wurden. Nach Sammlung der Daten wurde retrospektiv nach Erfassung aller benötigten Untersuchungsergebnissen (CT-Untersuchungen, Histologiebefunde und weiteres) über die Patientenakten oben aufgeführte Einschlusskriterien berücksichtigt und das endgültige Patientenkollektiv von n=47 Patienten erfasst. Grafik 16 sowie Abbildung A7 im Anhang zeigen eine genaue Auflistung der Patientenrekrutierung.



Grafik 16:
Flowchart über die Rekrutierung des Patientenkollektives.

5.2.1 Diagnosesicherung

Die Sicherung der Diagnosen wurde durch retrospektive Recherche der Krankenakten erhoben. Lediglich Patienten die histologisch gesicherte Bronchialkarzinome der oben aufgeführten Bedingungen erfüllten, wurden eingeschlossen. Aufgrund des Studiendesigns dieser Untersuchung gibt es keinen Referenzpunkt, der die 100% richtige

Aussage bezüglich der Abgrenzung zwischen Tumor-/Fokaler Läsion und Atelektase vorgibt.

5.3. Methoden

5.3.1 Verwendete Ultraschallgeräte

Das Ultraschallzentrum der Inneren Medizin verwendet Ultraschallgeräte vom Typ ‚Acuson Sequoia GI‘ der Marke ‚Siemens Medical Solutions‘. Mit Geräten dieses Typs wurden alle in der Studie ausgewerteten Untersuchungen durchgeführt. Diese Geräte beinhalten eine Software mit niedrigem mechanischem Index zur Durchführung einer kontrastunterstützten Sonographie. Weiterhin haben sie die Möglichkeit zur Videodarstellung und –speicherung der laufenden Untersuchung.

5.3.2 Untersuchungstechnik und Beurteilung

Sämtliche sonographischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. med. Christian Görg, dem Leiter des Ultraschallzentrums, durchgeführt, über den geräteinternen Speicher aufgezeichnet und erstbefundet. Die Zweitbefundung erfolgte durch Dr. med. Konrad Görg anhand der gespeicherten Videos und Bilder. Eine gegebenenfalls notwendige Drittbefundung wurde durch Dr. med. Corinna Trenker durchgeführt. Die Auswertung der metrischen Daten wie Anflutungsgeschwindigkeit, Abgrenzbarkeit oder Homogenität erfolgte hinterher am PC.

5.3.3 B-Bild-Sonographie

Verwendet wurden die zum Gerät gehörigen 7,5 MHz Linearscanner sowie 3,5 MHz und 5 MHz Konvexscanner.

5.3.4 Kontrastunterstützte Sonographie (KUS)

Hierfür wurde das Kontrastmittel „Sonovue®“ der Firma Bracco SpA, Mailand, Italien verwendet. Es handelt sich hierbei um ein Kontrastmittel der 2. Generation, von dem 2,4ml als Bolus über einen venösen Zugang an der oberen Extremität appliziert wurden, direkt gefolgt von einem weiteren Bolus von 5ml physiologischer NaCl-Lösung.

Währenddessen wurde kontinuierlich der bereits direkt zuvor im B-Bild-Modus lokalisierte und dokumentierte Defekt sonographisch dargestellt und aufgezeichnet.

5.4 Datenerhebungen

5.4.1 Identifikationsnummer

In der Universitätsklinik Marburg bekommen die Patienten bei erstmaliger Aufnahme eine Identifikationsnummer zugeteilt, die auch bei weiteren Aufnahmen bestehen bleibt. Diese PID-Nummer (Patient IDentification) wurde anstelle der Patientennamen bei der Datenerfassung verwendet. Sie lässt auch retrospektiv eine Erweiterung der Datenerhebung aus den Patientenakten zu.

5.4.2 Klinische Daten

Während der Untersuchung wurden die sonographischen Daten erhoben. Alle weiteren Daten der zugehörigen Untersuchungen (wie u.a. CT-Daten), der genauen Tumorentität oder der exakten Patientendaten wurden retrospektiv aus den elektronischen Patientenakten des ORBIS-Programms über den PC und den Patientenakten aus dem Archiv der Universitätsklinik ermittelt. So ergab sich erst im Nachhinein, ob die Patienten die Einschlusskriterien erfüllen. Die Verdachtsdiagnose seitens des behandelnden Stationsarztes war zur Durchführung der sonographischen Untersuchung ausschlaggebend.

5.4.3 Sonographische Auswertung

Es wurde bei jedem Patienten zuerst eine B-Bild-Sonographie und im Anschluss die KUS durchgeführt. Diese wurden auf dem Datenspeicher des Gerätes hinterlegt und retrospektiv digital am PC nachbeurteilt.

B-Bild-Sonographie:

Zur Beurteilung musste eine Atelektase vorliegen. Es wurde versucht, diese Atelektase vom verursachenden zentralen Tumor abzugrenzen (s. Abbildung 9).

Die **zentrale Tumorformation** wurde hinsichtlich ihrer **Homogenität** und **Echogenität** untersucht.

Die **Atelektase** wurde hinsichtlich der Ausdehnung (Lappen- oder Segmentatelektase) und ihrer Lokalisation beobachtet. Es wurde die **Echogenität** und **Homogenität** im Vergleich zur Milz beschrieben und sich **darstellende Rundherde** innerhalb der Atelektase wurden

ebenfalls hinsichtlich ihrer **Echogenität (hypo-,iso- oder hypoechogen)** im Vergleich zur Milz, ihrer Größe und solitärem oder multiplem Vorkommen untersucht.

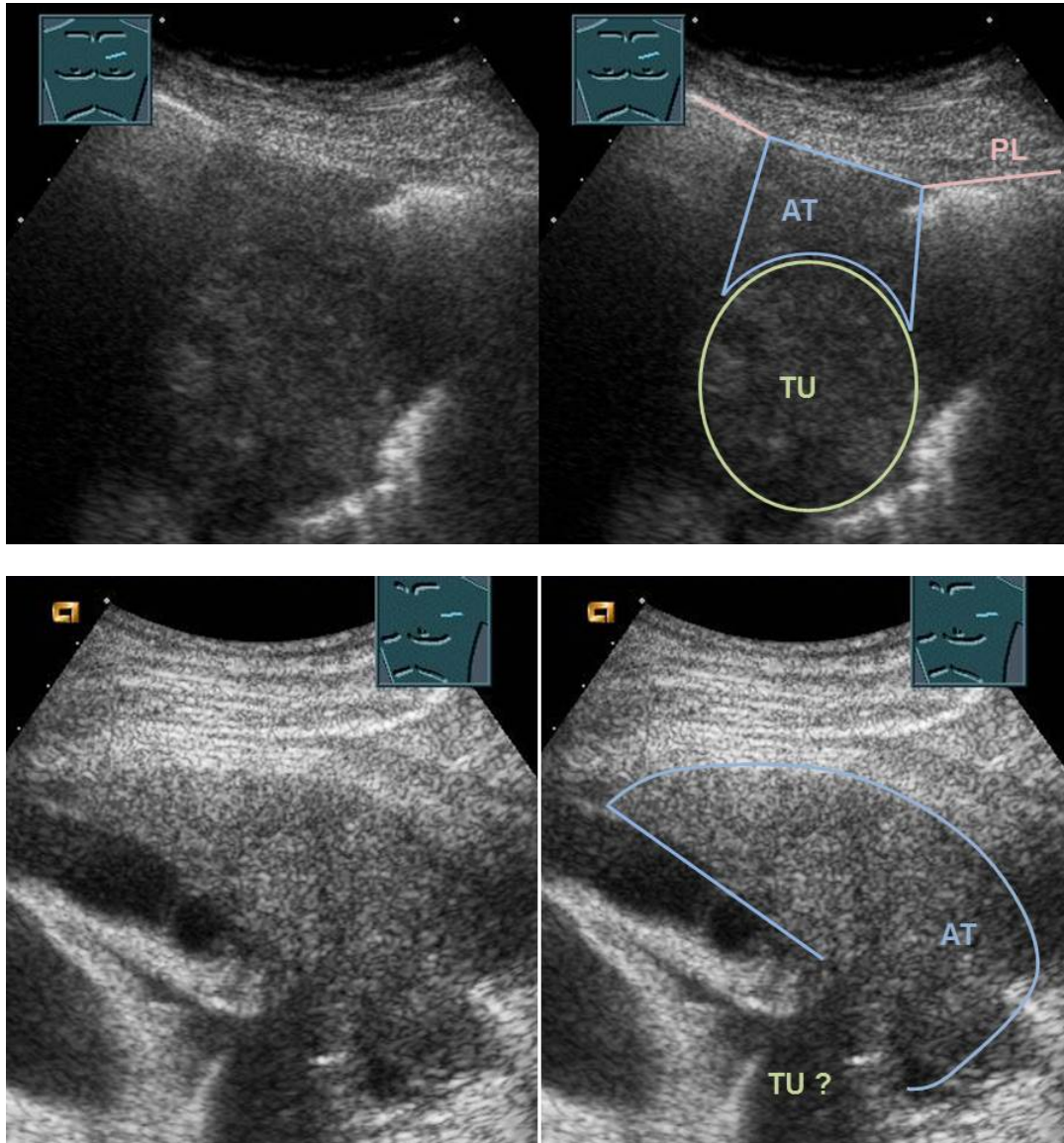


Abbildung 9:

Darstellung der Schwierigkeit bei der Abgrenzung zwischen zentralem Tumor und nachgeschalteter Atelektase im B-Bild-Ultraschall. Oben: Abgrenzung möglich Unten: Abgrenzung nicht möglich. (TU=Tumor; AT=Atelektase; PL=Pleura)

Kontrastunterstützte Sonographie:

Auch hier wurde versucht, einen zentralen Tumor von der Atelektase abzugrenzen (s. Abbildung 10).

Mit Applikation des Kontrastmittels wurde eine Videoaufzeichnung der Sonographie vorgenommen. Hier wurde die **Time to Enhancement (TE)** sowohl von **Tumor** als auch **Fokaler Läsion** gemessen. Weiterhin wurde die **Homogenität des Enhancement von Tumor und Fokaler Läsion** beschrieben, die Homogenität des Milzparenchyms wurde als Referenz

genommen. Als homogen wurde eine gleichmäßige Kontrastmittelverteilung ohne fokale Aussparungen definiert. Weiterhin wurde das **Ausmaß des Enhancement (EE)** in der **arteriellen Phase** (1-30 Sekunden nach Applikation des Kontrastmittels) sowie der **parenchymalen Phase** (1-5 Minuten nach Applikation) bestimmt. Diese wurde in hypo-, iso- und hyperechogen im Vergleich zur Milz beschrieben. Dadurch lies sich eine **Aussage über die Gefäßversorgung der zentralen Tumorformation** treffen (s. Kapitel 3.3.5). Einer pulmonalarteriellen Versorgung entsprach eine schnelle KM-Anflutung (<7 sec) mit einem iso- oder hyperechogenen Enhancement, eine bronchialarterielle Versorgung zeigte sich durch langsame KM-Anflutung (>6 sec) und Iso- oder Hypoechogenität. Langsame Anflutung mit hyperechogenem Enhancement sowie schnelle Anflutung mit hypoechogenem Enhancement wurden als mischarterielle Versorgung befundet.

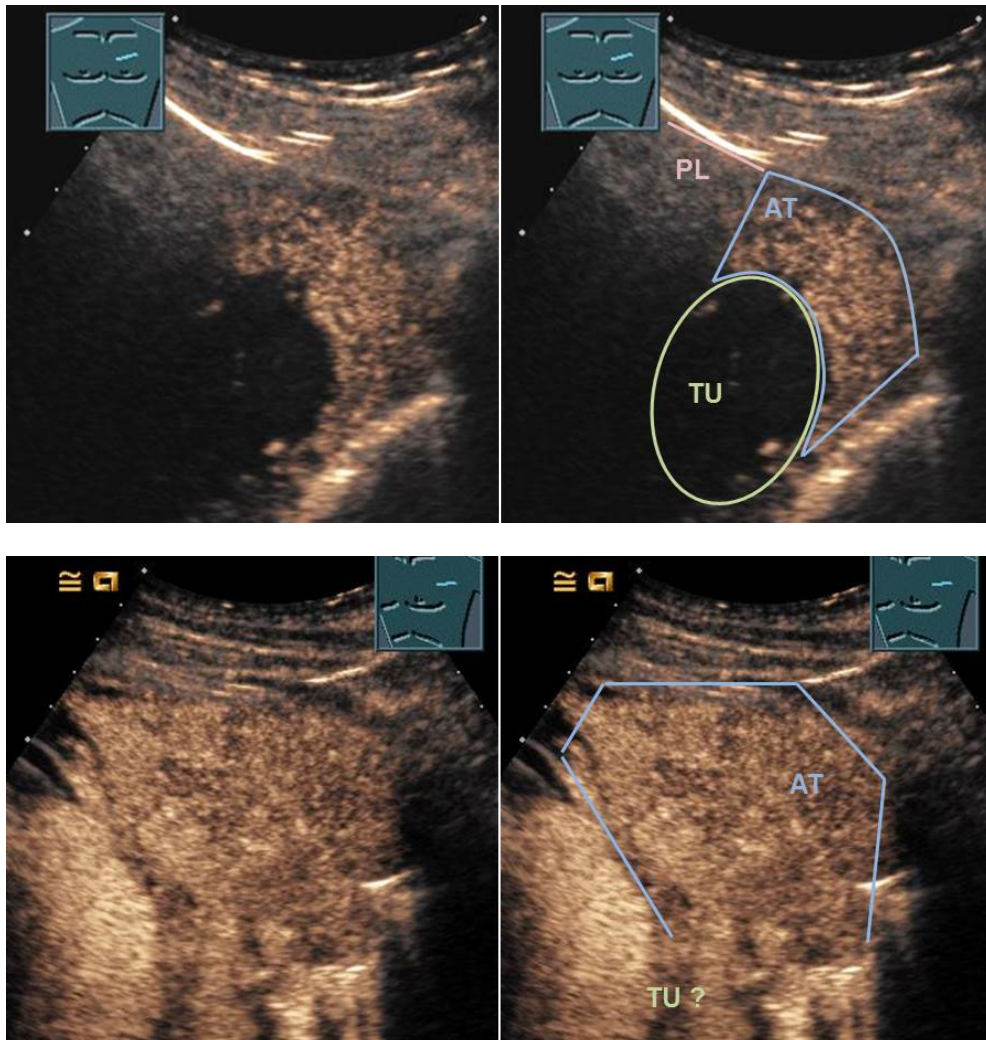


Abbildung 10:

Darstellung der Schwierigkeit bei der Abgrenzung zwischen zentralem Tumor und nachgeschalteter Atelektase im KUS. Oben: Abgrenzung möglich Unten: Abgrenzung nicht möglich. (TU=Tumor; AT=Atelektase; PL=Pleura)

5.4.4 CT-Auswertung

Die Beurteilung der KM-CT-Bilder erfolgte durch Dr. Eduard Walthers, Facharzt für Radiologie an der Philipps-Universität Marburg, Bereich Radiologie.

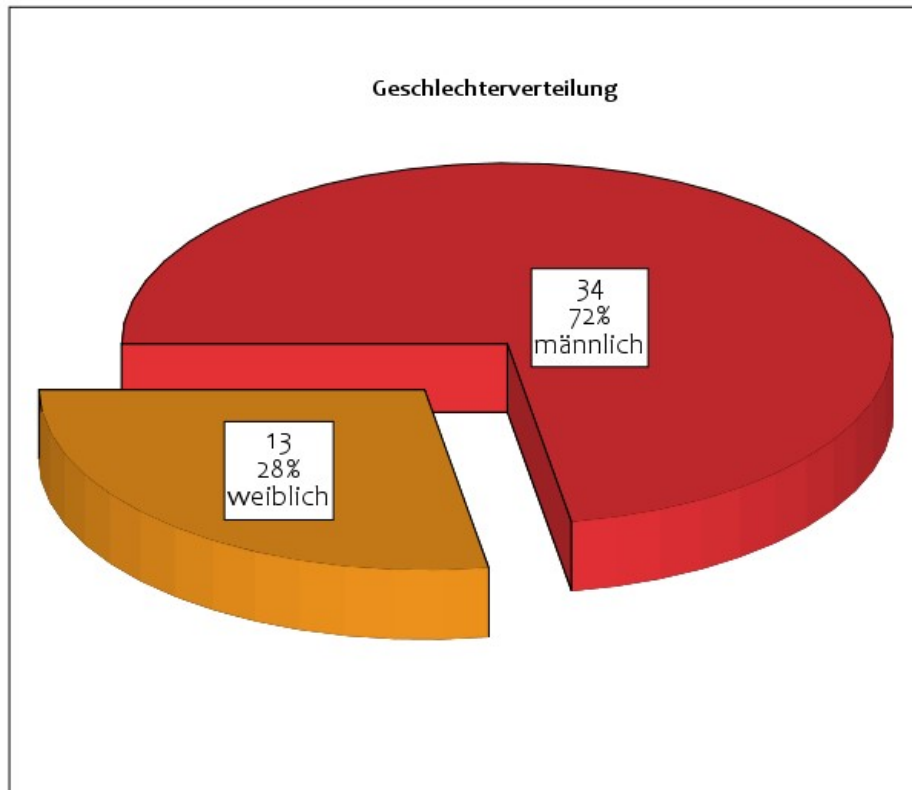
5.5 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistik-Programm „SPSS Version 22“ von IBM, „Prism“ der Fa. Graphpad sowie „Windows Excel 2003“ von Microsoft durchgeführt. Sämtliche Grafiken und Tabellen entstammen den Programmen oder wurden aufgrund der dort ermittelten Ergebnisse vom Autor selbst angefertigt.

6. Ergebnisse

6.1 Demographische Daten

6.1.1 Geschlechterverteilung

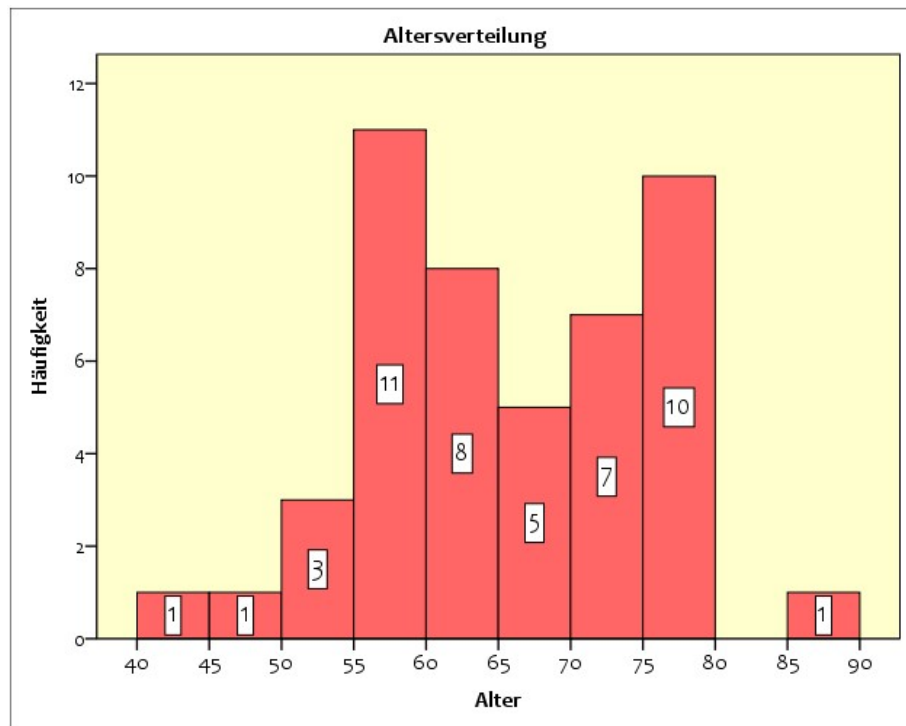


Grafik 17:

Überblick über das Geschlechterverhältnis des Patientenkollektivs (n=47). Weiblich n=13; männlich n=34.

Von n=47 Studienpatienten waren n=34 männlich und n=13 weiblich. Das entspricht einem Verhältnis Frauen zu Männern von 1:2,6. Diese Werte sind auch aus Grafik 17 ersichtlich.

6.1.2 Altersverteilung



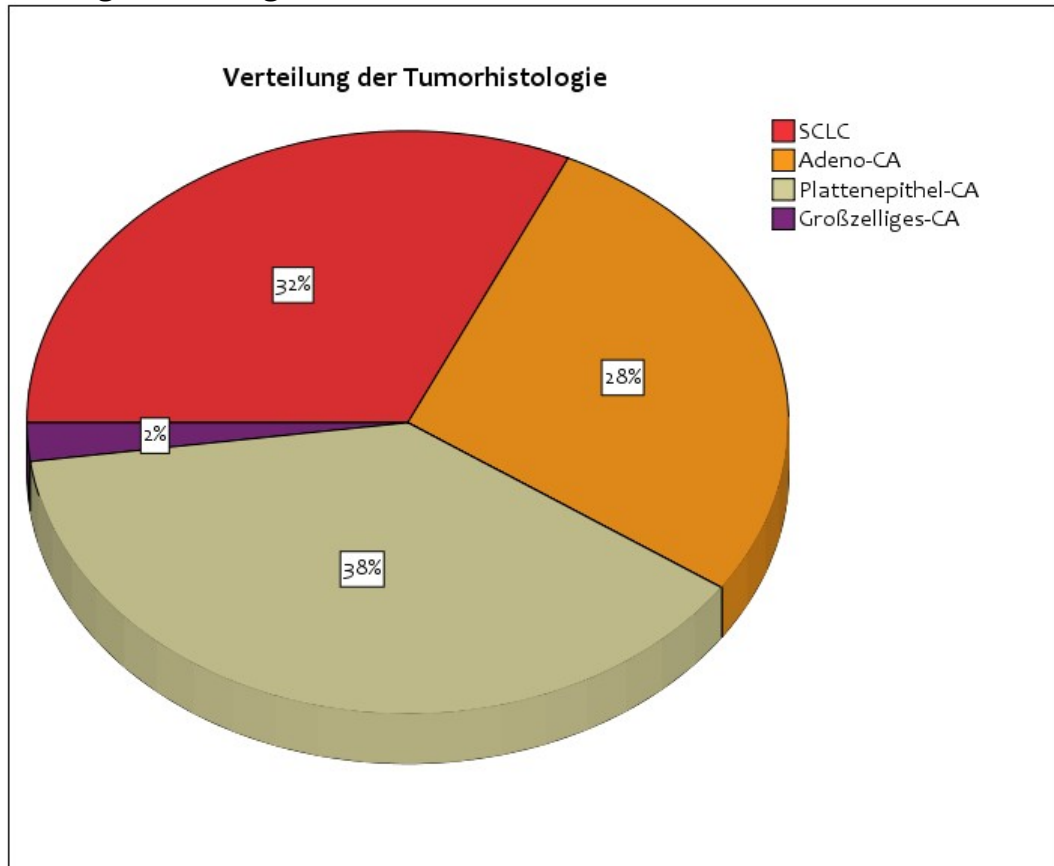
Grafik 18:

Überblick über die Altersverteilung des Patientenkollektivs in Absolutzahlen (n=47)

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 65,7 Jahre, der Median lag bei 64,4 Jahren. Das niedrigste Alter lag bei 40,9 Jahren, das höchste Alter lag bei 85,8 Jahren. Diese Werte sind auch aus Grafik 18 ersichtlich.

6.2 Klinische Daten

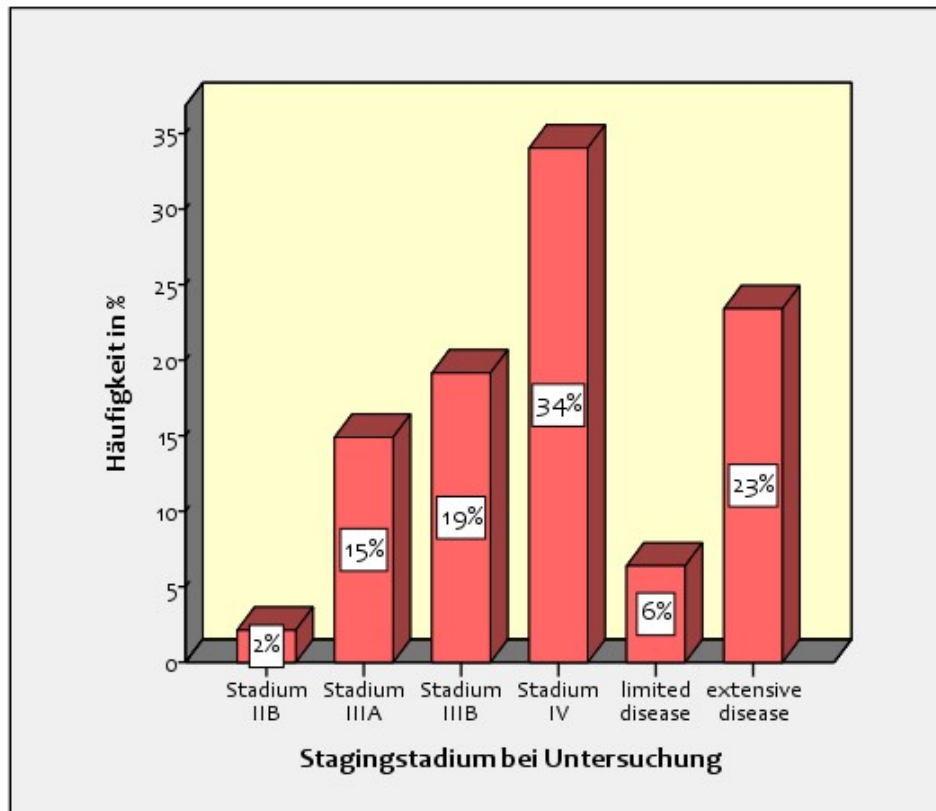
6.2.1 Histologieverteilung



Grafik 19:
Überblick über die Histologieverteilung der Tumorerkrankungen bei n=47 Studienpatienten.

Von den eingeschlossenen n=47 Patienten verhielt sich die Verteilung der in der Histologie festgestellten Tumorarten wie folgt: 32% SCLC (n=15), 28% Adeno-CA (n=13), 38% Plattenepithel-CA (n=18) sowie 2% Grosszelliges CA (n=1). Diese Werte sind auch aus Grafik 19 ersichtlich.

6.2.2 Stagingverteilung



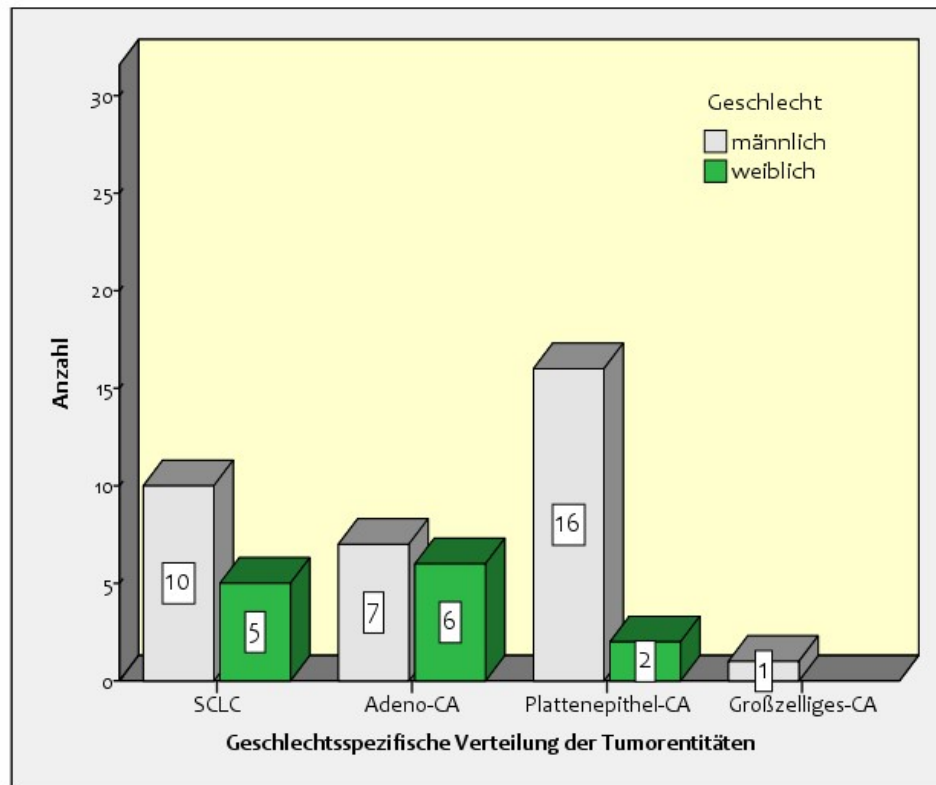
Grafik 20:

Überblick über das Stagingstadiums der Erkrankung zum Zeitpunkt des Ultraschalls bei n=47 Studienpatienten

Von den eingeschlossenen n=47 Patienten verhielt sich die Verteilung der Stagingstadien wie folgt: 2% Stadium IIB (n=1), 15% Stadium IIIA (n=7), 19% Stadium IIIB (n=9), 34% Stadium IV (n=16), 6% Stadium ‚limited disease‘ (n=3) sowie 24% Stadium ‚extensive disease‘ (n=11). Diese Werte sind auch aus Grafik 20 ersichtlich.

Die ermittelten Prozente aufgeschlüsselt nach NSCLC und SCLC lauten allerdings anders. Für das NSCLC zeigen sich für den Staging-Befund ‚IIB‘ nach TNM 3% (n=1), für ‚IIIA‘ 21,2% (n=7), für ‚IIIB‘ 27,3% (n=9) und für ‚IV‘ 48,5% (n=16). Beim befinden sich im Stadium ‚limited disease‘ 21,4% (n=3), im Stadium ‚extensive disease‘ sind es 78,6% (n=11).

6.2.3 Geschlechtsspezifische Verteilung der Tumorentität

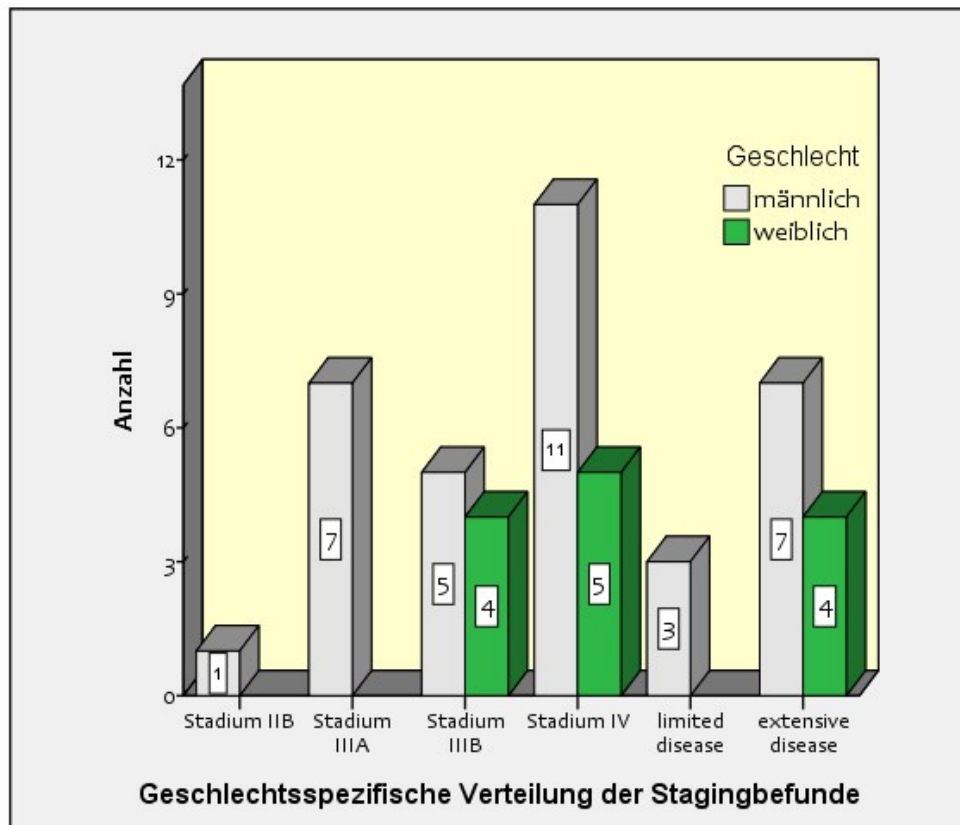


Grafik 21:

Überblick über die Verteilung der Tumorentitäten aufgeschlüsselt nach Geschlecht bei n=47 Studienpatienten.

Von den eingeschlossenen n=47 Patienten verhielt sich die geschlechterspezifische Verteilung der Tumorentitäten wie folgt: n=5 Frauen und n=10 Männer mit SCLC, n=6 Frauen und n=7 Männer mit Adeno-CA, n=2 Frauen und n=16 Männer mit Plattenepithel-CA sowie n=1 Mann mit Großzelligem CA. Diese Werte sind auch aus Grafik 21 ersichtlich.

6.2.4 Geschlechtsspezifische Verteilung der Stagingbefunde

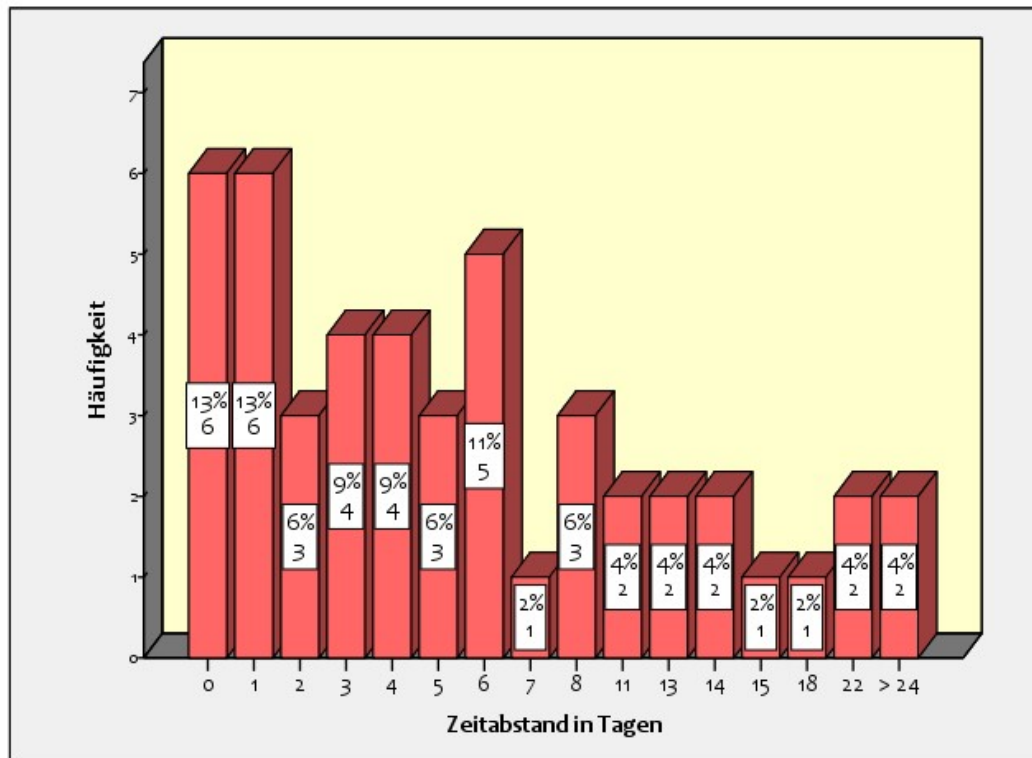


Grafik 22:

Überblick über die Verteilung der Stagingbefunde des Tumors zum Zeitpunkt des Ultraschalls aufgeschlüsselt nach Geschlecht bei n=47 Studienpatienten.

Von den eingeschlossenen n=47 Patienten verhielt sich die geschlechtsspezifische Verteilung der Stagingbefunde wie folgt: n=1 Mann mit Stadium IIB, n=7 Männer mit Stadium IIIA, n=4 Frauen und n=5 Männer mit Stadium IIIB, n=5 Frauen und n=11 Männer mit Stadium IV, n=3 Männer mit Stadium ‚limited Disease‘ sowie n=4 Frauen und n=7 Männer mit Stadium ‚extensive Disease‘. Diese Werte sind auch aus Grafik 22 ersichtlich.

6.2.5 Abstände zwischen den Untersuchungen



Grafik 23:

Überblick über die Zeitabstände zwischen der Ultraschall- und CT-Untersuchung in Tagen bei n=47 Studienpatienten. Es wurde nicht berücksichtigt, welche Untersuchung zuerst durchgeführt wurde.

Der durchschnittliche Abstand zwischen Ultraschall- und CT-Untersuchung betrug 8,7 Tage. Der Median lag bei 5 Tagen. Die Standardabweichung betrug 14,8 Tage. Der minimale Zeitabstand lag bei 0 Tagen, der maximale Abstand betrug 90 Tage. Diese Werte sind auch aus Abbildung 33 ersichtlich. Man beachte, dass Intervalle, in denen kein Zeitabstand zu verzeichnen war, nicht separat aufgeführt sind.

6.3 Bilddaten

Hier wurden zuerst die erhobenen Ultraschallbefunde von Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich ihrer Übereinstimmung und der statistischen Signifikanz gegeneinander verglichen. Diskrepante Befunde wurden durch einen Drittbegutachter unabhängig befundet und dieses Ergebnis als relevanter Befund für die weitergehenden Vergleiche gegenüber dem CT festgelegt.

In den Vergleichsuntersuchungen zwischen Befunder 1 und Befunder 2 wurde der McNemar-Test zur Signifikanztestung verwendet. Es wurde ein Wert von $p < 0,05$ als Signifikanzniveau bei einem Konfidenzintervall von 95% vorgegeben.

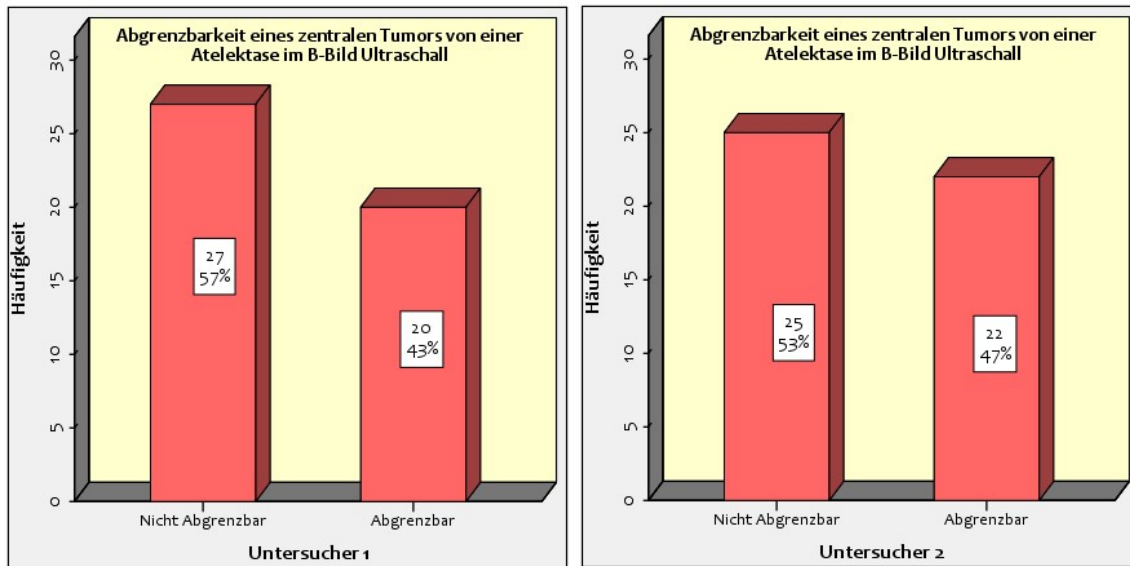
Um eine Aussage über die Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse treffen zu können, wurde der Kappa-Koeffizient ermittelt. Die Interpretation erfolgte nach Tabelle 7 (Grouven, Bender et al. 2007). Beispielsweise stimmen bei einem Kappa-Wert von 0,85 die zu vergleichenden Untersuchungen (z.B. die Abgrenzung von Tumor und Atelektase im KUS) von allen $n = 47$ erhobenen Befunde von Untersucher 1 mit denen von Untersucher 2 sehr gut überein.

Wert von κ	Stärke der Übereinstimmung
$< 0,20$	schwach
$0,21 - 0,40$	leicht
$0,41 - 0,60$	mittelmäßig
$0,61 - 0,80$	gut
$0,81 - 1,00$	sehr gut
nach Altman [1]	

Tabelle 7:
Interpretation der Kappa-Werte nach Altmann.

6.3.1 B-Bild-Ultraschall

6.3.1.1 B-Bild-Ultraschall Tumorabgrenzung



Grafik 24:

Graphische Darstellung der Ergebnisse von Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im B-Bild Ultraschall bei n=47 Studienpatienten.

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, kamen Erst- und Zweituntersucher in 78,7% (n= 37) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis (rote Markierung). Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 0,754 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Zweituntersucher. Der Kappa-Wert von 0,57 spricht für eine mittelmäßige Übereinstimmung.

Kreuztabelle Abgrenzbarkeit Tumor von Atelektase B-Bild Untersucher 1 vs. Untersucher 2

Anzahl

		Untersucher 2		Gesamtsumme
		Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Untersucher 1	Nein - Nicht Abgrenzbar	21	6	27
	Ja - Abgrenzbar	4	16	20
Gesamtsumme		25	22	47

Tabelle 8

Nominale Auflistung der übereinstimmenden und nicht- übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im B-Bild Ultraschall bei n=47 Studienpatienten.

Die insgesamt n=10 diskrepanten Untersuchungen wurden durch einen Drittuntersucher nachbefundet (s. Tabelle 9).

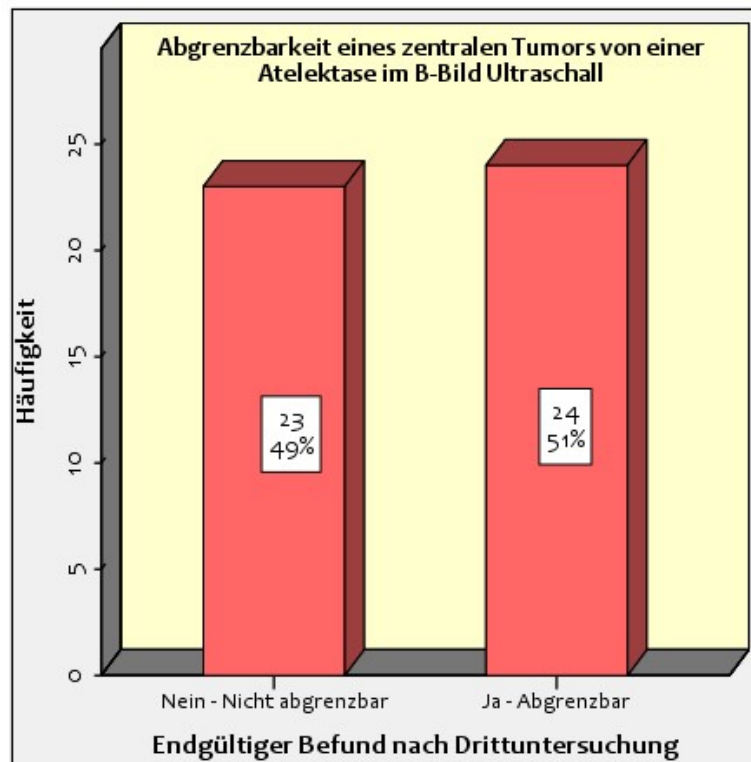
Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase B-Bild Ultraschall Drittbefundung			
Patient	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3
2	0	1	1
10	0	1	1
18	0	1	1
27	0	1	0
28	1	0	0
41	0	1	1
50	1	0	1
55	1	0	1
58	0	1	1
59	1	0	1

Tabelle 9:

Graphische Gegenüberstellung der Ergebnisse der n=10 diskrepanten Befunde der Untersucher 1 und 2 sowie der Ergebnisse der Drittbefundung. 0 = Nicht abgrenzbar; 1 = Abgrenzbar

Daraus ergeben sich letztlich 49% (n=23) nicht abgrenzbare Befunde sowie 51% (n=24) abgrenzbare Befunden. Dies ist aus Grafik 25 und Tabelle 10 ersichtlich. Mit diesen endgültigen Befunden wurden auch die unter 6.4 durchgeführten Vergleichsuntersuchungen gemacht.

Eine Übersichtstabelle über die notwendige Drittbefundung und die Ergebnisse findet sich im Anhang unter Tabelle A4 und A5.



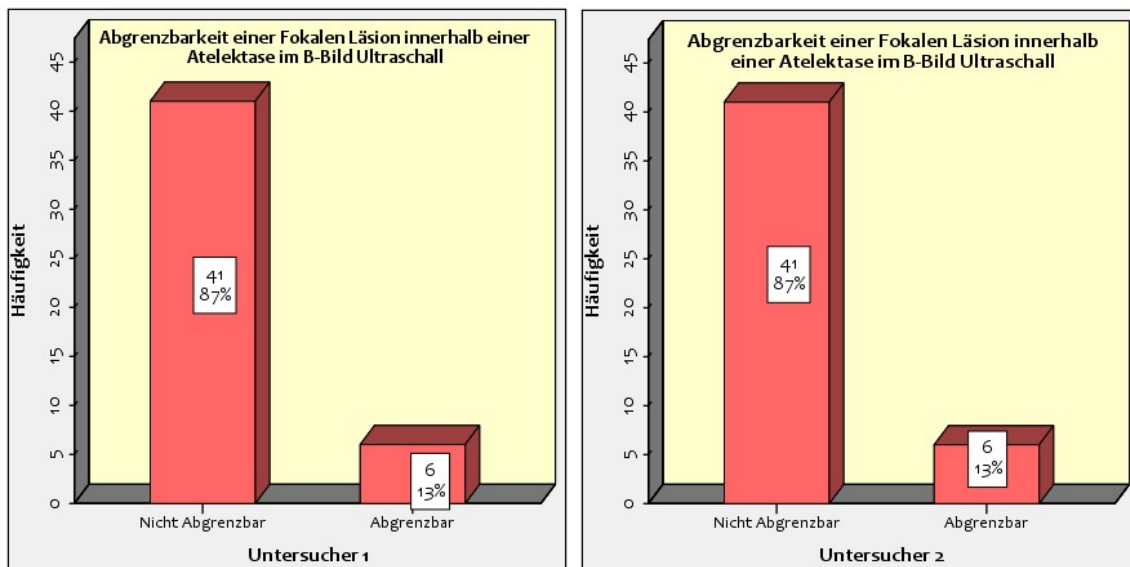
Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im B-Bild Ultraschall

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig Nein - Nicht abgrenzbar	23	48,9	48,9	48,9
Ja - Abgrenzbar	24	51,1	51,1	100,0
Gesamtsumme	47	100,0	100,0	

Grafik 25 und Tabelle 10:

Graphische und nominale Darstellung der endgültigen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im B-Bild Ultraschall nach Befundung durch einen Drittuntersucher bei diskrepanten Befunden zwischen Erst- und Zweituntersucher bei n=47 Studienpatienten.

6.3.1.2 B-Bild-Ultraschall Abgrenzung der Fokalen Läsion



Grafik 26:

Graphische Darstellung der Ergebnisse von Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im B-Bild Ultraschall bei n=47 Studienpatienten.

Wie in Tabelle 11 ersichtlich, kamen Erst- und Zweituntersucher in 95,7% (n= 45) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis (rote Markierung). Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 1 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Zweituntersucher. Der Kappa-Wert von 0,81 spricht für eine sehr gute Übereinstimmung.

Kreuztabelle Abgrenzbarkeit Fokale Läsion innerhalb Atelektase B-Bild Untersucher 1 vs. Untersucher 2

Anzahl		Untersucher 2		Gesamtsumme
		Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Untersucher 1	Nein - Nicht Abgrenzbar	40	1	41
	Ja - Abgrenzbar	1	5	6
Gesamtsumme		41	6	47

Tabelle 11:

Nominale Auflistung der übereinstimmenden und nicht- übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit einer fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im B-Bild Ultraschall bei n=47 Studienpatienten.

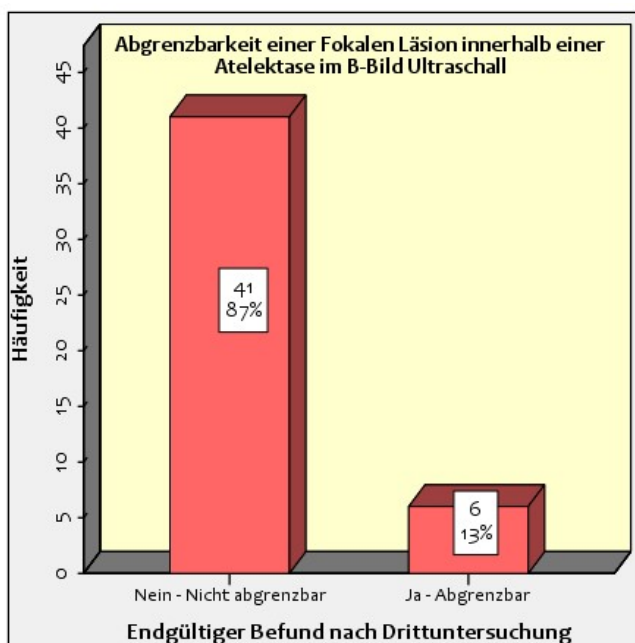
Die insgesamt n=2 diskrepanten Untersuchungen wurden durch einen Drittuntersucher nachbefundet (s. Tabelle 12).

Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase B-Bild Ultraschall Drittbefundung				
Patient	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3	
10	0	1	1	
19	1	0	0	

Tabelle 12:

Graphische Gegenüberstellung der Ergebnisse der n=2 diskrepanten Befunde der Untersucher 1 und 2 sowie der Ergebnisse der Drittuntersuchung. 0 = Nicht abgrenzbar; 1 = Abgrenzbar

Daraus ergeben sich letztlich die auch für die nachfolgenden Vergleiche unter 6.4. verwendeten Ergebnisse von 13% (n=6) nicht abgrenzbaren Befunden bei 87% (n=41) abgrenzbaren Befunden. Dies ist aus Grafik 27 und Tabelle 13 ersichtlich.



Grafik 27 und Tabelle 13:

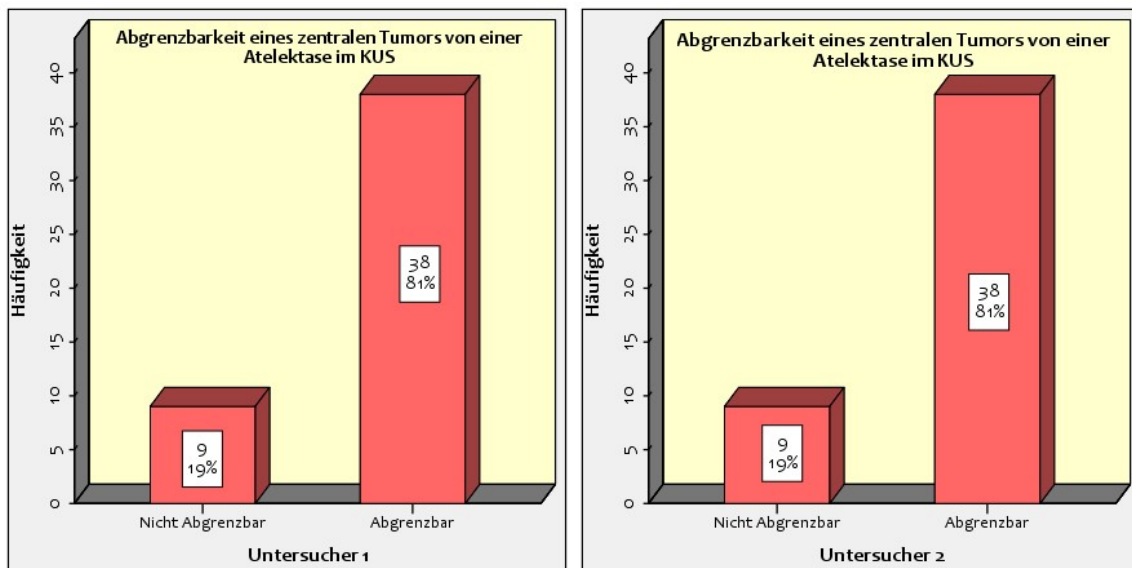
Graphische und nominale Darstellung der endgültigen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase nach Befundung durch einen Drittuntersucher bei diskrepanten Befunden zwischen Erst- und Zweituntersucher bei n=47 Studienpatienten.

Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im B-Bild Ultraschall

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig Nein - Nicht abgrenzbar	41	87,2	87,2	87,2
Ja - Abgrenzbar	6	12,8	12,8	100,0
Gesamtsumme	47	100,0	100,0	

6.3.2 KUS

6.3.2.1 KUS Tumorabgrenzung



Grafik 28:

Graphische Darstellung der Ergebnisse von Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im KUS bei n=47 Studienpatienten.

Wie in Tabelle 14 ersichtlich, kamen Erst- und Zweituntersucher in 95,7% (n= 45) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis (rote Markierung). Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 1 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Zweituntersucher. Der Kappa-Wert von 0,86 spricht für eine sehr gute Übereinstimmung.

Kreuztabelle Abgrenzbarkeit Tumor von Atelektase KUS Untersucher 1 vs. Untersucher 2

Anzahl

		Untersucher 2		Gesamtsumme
		Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Untersucher 1	Nein - Nicht Abgrenzbar	8	1	9
	Ja - Abgrenzbar	1	37	38
Gesamtsumme		9	38	47

Tabelle 14:

Nominale Auflistung der übereinstimmenden und nicht- übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im KUS bei n=47 Studienpatienten.

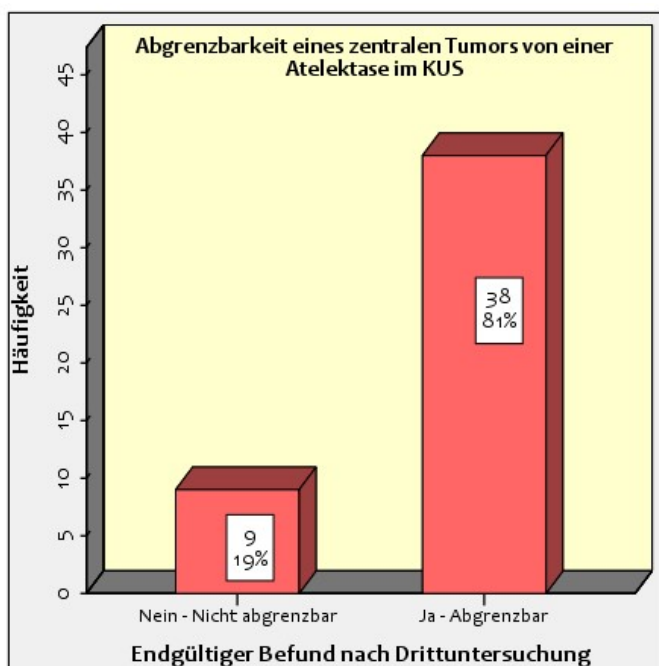
Die insgesamt n=2 diskrepanten Untersuchungen wurden durch einen Drittuntersucher nachbefundet (s. Tabelle 15).

Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im KUS Drittbefundung				
Patient	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3	
19	0	1	0	
29	1	0	1	

Tabelle 15:

Graphische Gegenüberstellung der Ergebnisse der n=2 diskrepanten Befunde der Untersucher 1 und 2 sowie der Ergebnisse der Drittuntersuchung. 0 = Nicht abgrenzbar; 1 = Abgrenzbar

Daraus ergeben sich letztlich die auch für die nachfolgenden Vergleiche unter 6.4. verwendeten Ergebnisse von 19% (n=9) nicht abgrenzbaren Befunden bei 81% (n=38) abgrenzbaren Befunden. Dies ist aus Grafik 29 und Tabelle 16 ersichtlich.



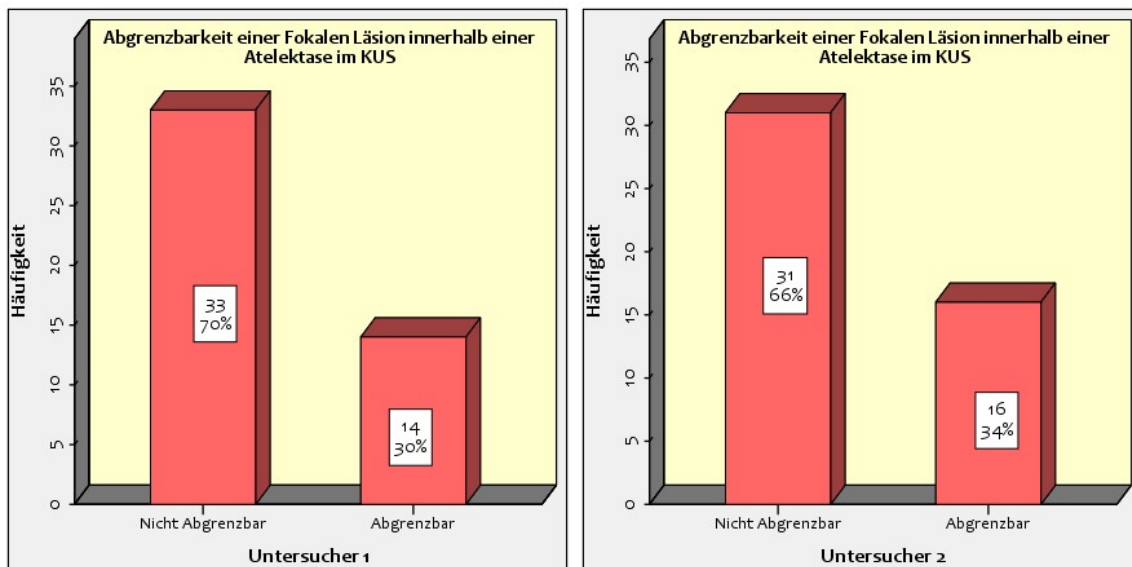
Grafik 29 und Tabelle 16:

Graphische und nominale Darstellung der endgültigen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im KUS nach Befundung durch einen Drittuntersucher bei diskrepanten Befunden zwischen Erst- und Zweituntersucher bei n=47 Studienpatienten.

Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im KUS

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig Nein - Nicht abgrenzbar	9	19,1	19,1	19,1
Ja - Abgrenzbar	38	80,9	80,9	100,0
Gesamtsumme	47	100,0	100,0	

6.3.2.2 KUS Abgrenzung der Fokalen Läsion



Grafik 30:

Graphische Darstellung der Ergebnisse von Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im KUS bei n=47 Studienpatienten.

Wie in Tabelle 17 ersichtlich, kamen Erst- und Zweituntersucher in 95,8% (n= 45) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis (rote Markierung). Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 0,5 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Zweituntersucher. Der Kappa-Wert von 0,9 spricht für eine sehr gute Übereinstimmung.

Kreuztabelle **Abgrenzbarkeit Fokale Läsion innerhalb Atelektase KUS** Untersucher 1 vs. Untersucher 2

Anzahl

		Untersucher 2		Gesamtsumme
		Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Untersucher 1	Nein - Nicht Abgrenzbar	31	2	33
	Ja - Abgrenzbar	0	14	14
Gesamtsumme		31	16	47

Tabelle 17:

Nominale Auflistung der übereinstimmenden und nicht- übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Untersucher 1 und Untersucher 2 hinsichtlich der Abgrenzbarkeit einer fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im KUS bei n=47 Studienpatienten.

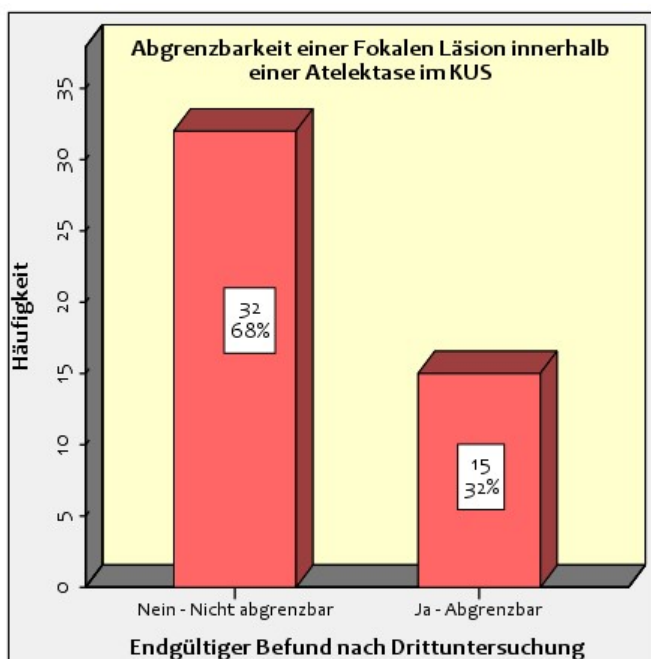
Die insgesamt n=2 diskrepanten Untersuchungen wurden durch einen Drittuntersucher nachbefundet (s. Tabelle 18).

Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im KUS Ultraschall Drittbefundung				
Patient	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3	
41	0	1	0	
55	0	1	1	

Tabelle 18:

Graphische Gegenüberstellung der Ergebnisse der n=2 diskrepanten Befunde der Untersucher 1 und 2 sowie der Ergebnisse der Drittuntersuchung. 0 = Nicht abgrenzbar; 1 = Abgrenzbar

Daraus ergeben sich letztlich die auch für die nachfolgenden Vergleiche unter 6.4. verwendeten Ergebnisse von 13% (n=6) nicht abgrenzbaren Befunden bei 87% (n=41) abgrenzbaren Befunden. Dies ist aus Grafik 31 und Tabelle 19 ersichtlich.



Grafik 31 und Tabelle 19:

Graphische und nominale Darstellung der endgültigen Untersuchungsergebnisse hinsichtlich Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im KUS nach Befundung durch einen Drittuntersucher bei diskrepanten Befunden zwischen Erst- und Zweituntersucher bei n=47 Studienpatienten.

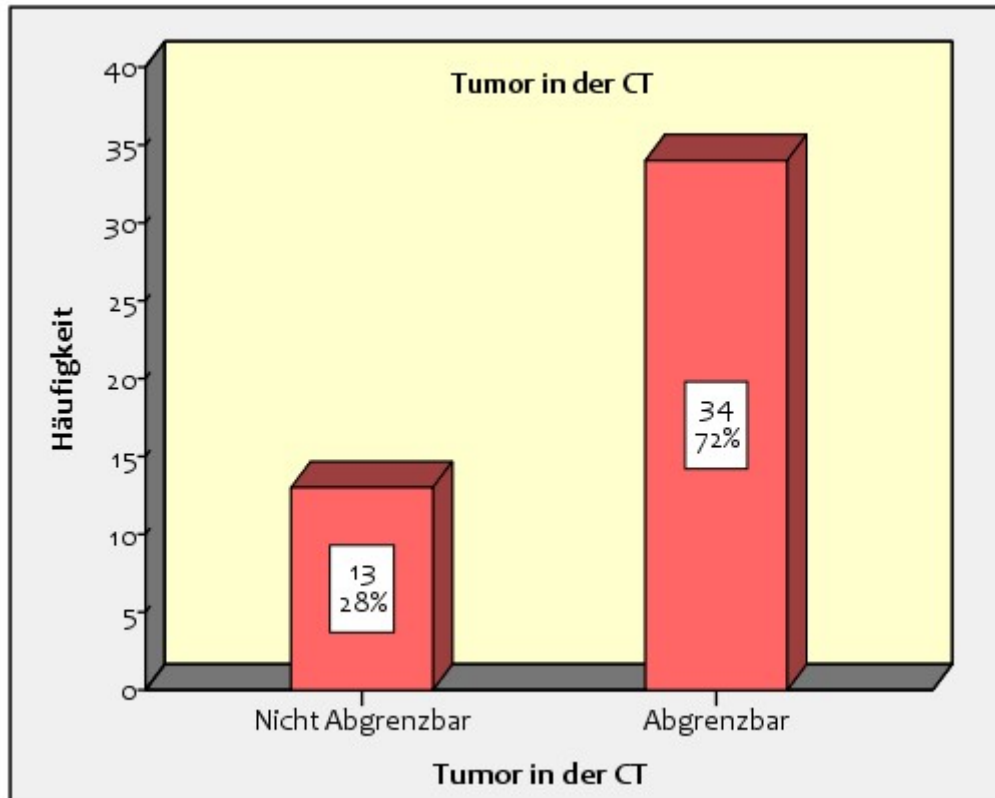
Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase im KUS

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig Nein - Nicht abgrenzbar	32	68,1	68,1	68,1
Ja - Abgrenzbar	15	31,9	31,9	100,0
Gesamtsumme	47	100,0	100,0	

6.3.3 CT

Hier wurde deskriptiv die Ergebnisse der zu vergleichenden Untersuchung CT dargestellt. Weiterhin sind die Ergebnisse der KUS-spezifischen Ergebnisse bezüglich der Echogenität und der Homogenität der Läsionen aufgeführt.

6.3.3.1 CT Tumorabgrenzung

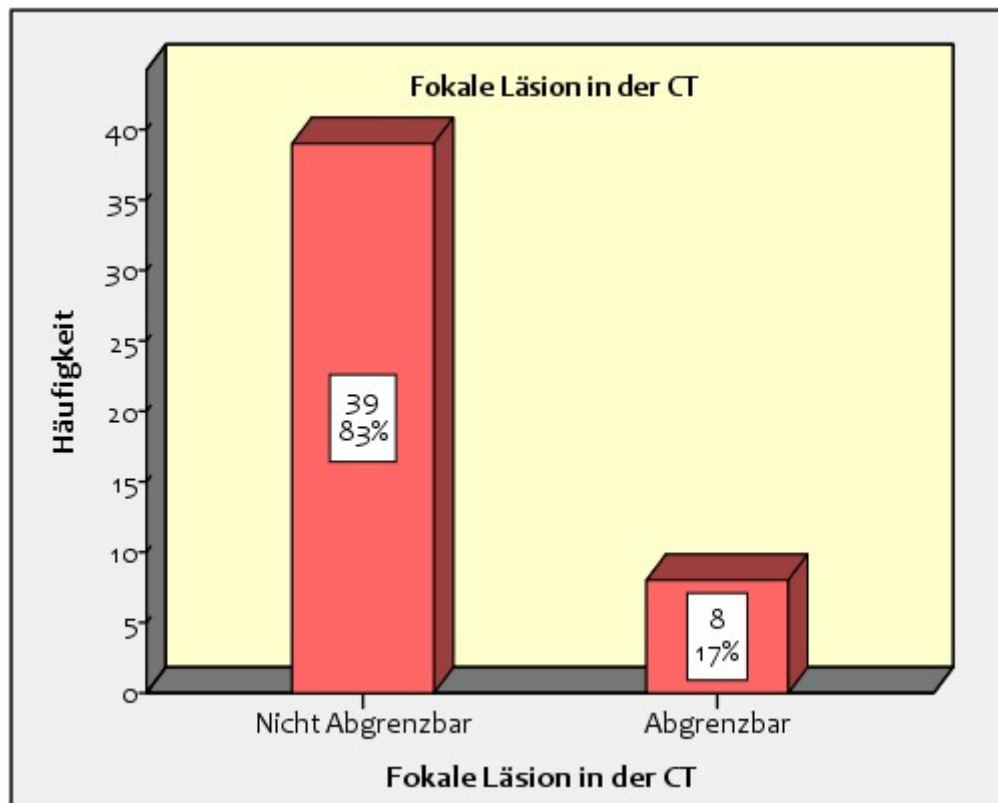


Grafik 32:

Graphische Darstellung der Ergebnisse der CT-Befundung hinsichtlich der Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

In der radiologischen Begutachtung konnte in 28% (n=13) der Fälle der Tumor nicht von der Atelektase abgegrenzt werden, während in 72% (n=34) der Fälle eine Abgrenzung möglich war.

6.3.3.2 CT Abgrenzung der Fokalen Läsion



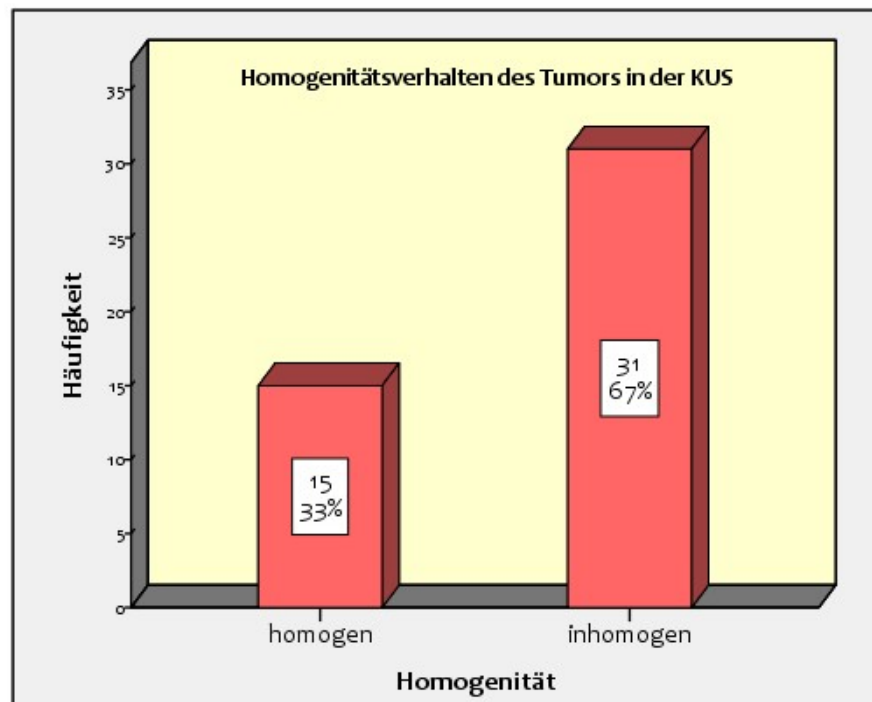
Grafik 33:

Graphische Darstellung der Ergebnisse der CT-Befundung hinsichtlich der Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion innerhalb einer Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

In der radiologischen Begutachtung konnte in 83% (n=39) der Fälle keine fokale Läsion von der Atelektase abgegrenzt werden, während in 17% (n=8) der Fälle eine Abgrenzung möglich war.

6.3.4 Anflutungsverhalten der Tumore

6.3.4.1 Homogenitätsverhalten der Tumore

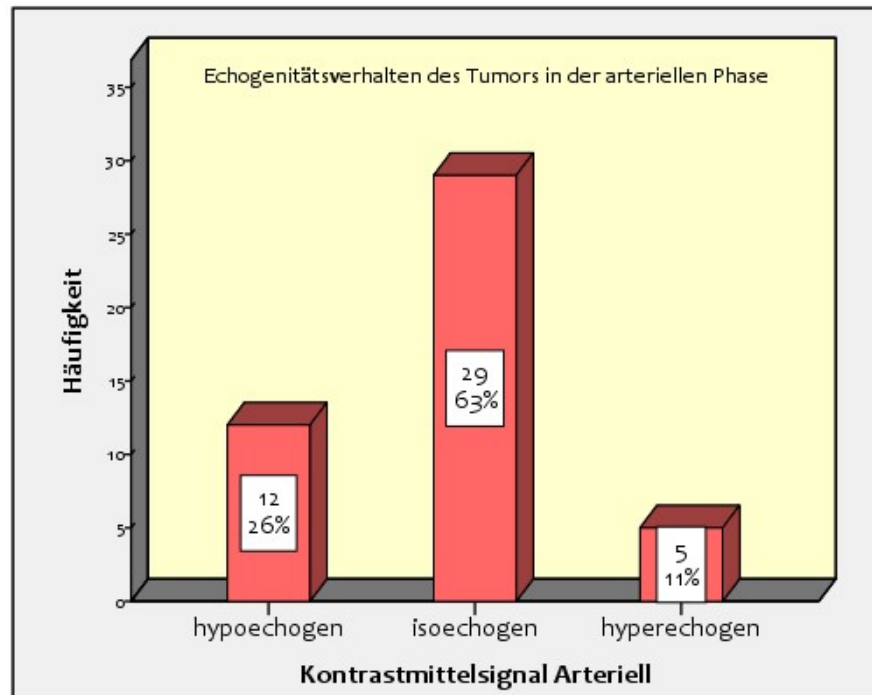


Grafik 34:

Graphische Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Homogenität der Kontrastmittelverteilung im Tumor bei n=47 Studienpatienten.

33% (n= 15) der Tumore zeigten ein homogenes Kontrastmittelverteilungsmuster, 67% (n= 31) der Tumore waren eher inhomogen darstellbar. Dies ist auch aus Grafik 34 ersichtlich. Ein Beispiel für einen inhomogenen Tumor ist im Anhang unter den Fallbeispielen zu sehen.

6.3.4.2 Echogenitätsverhalten arterielle Phase

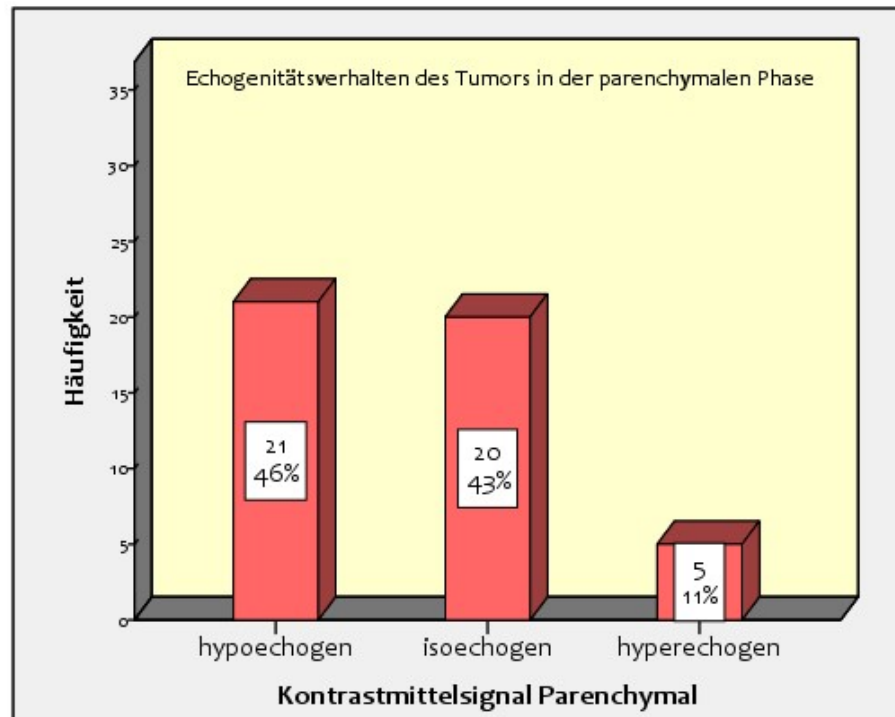


Grafik 35:

Graphische Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich des Echogenitätsverhaltens des Tumors in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung bei n=47 Studienpatienten.

26% (n= 12) der Tumore zeigten ein hypoechogenes Kontrastmittelverteilungsmuster, 63% (n= 29) der Tumore zeigten ein isoechogenes Kontrastmittelverteilungsmuster, 11% (n= 5) der Tumore waren hyperechogen darstellbar.

6.3.4.3 Echogenitätsverhalten parenchymatöse Phase

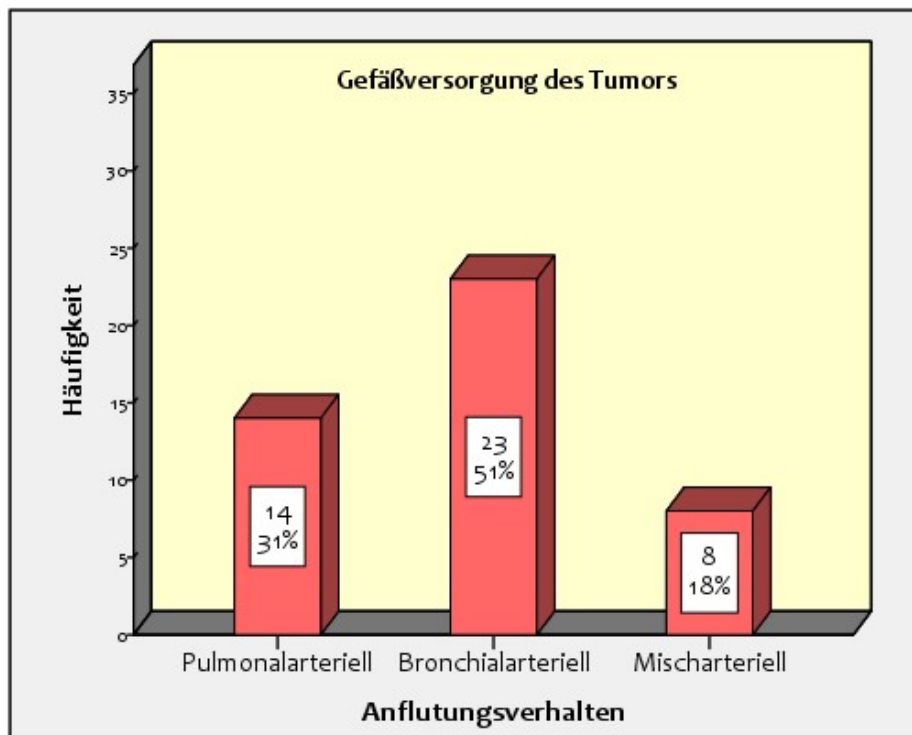


Grafik 36:

Graphische Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich des Echogenitätsverhaltens des Tumors in der arteriellen Phase der Kontrastmittelanflutung bei n=47 Studienpatienten.

46% (n= 21) der Tumore zeigten ein hypoechogenes Kontrastmittelverteilungsmuster, 43% (n= 20) der Tumore zeigten ein isoechogenes Kontrastmittelverteilungsmuster, 11% (n= 5) der Tumore waren hyperechogen darstellbar.

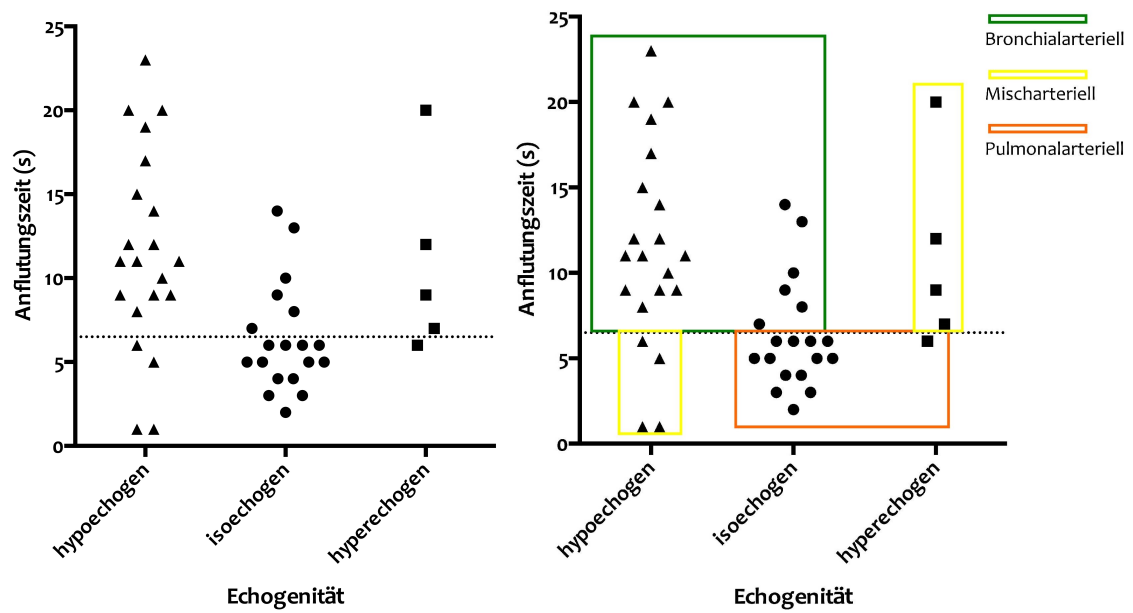
6.3.4.4 Anflutung Pulmonal- vs. Bronchial- vs. Mischarteriell



Grafik 37:

Graphische Darstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Gefäßversorgung des Tumors bei n=47 Studienpatienten, diese wurde aus der Anflutungsgeschwindigkeit sowie der Echogenität im Vergleich zum Referenzorgan Milz interpretiert.

Insgesamt konnte für 31% (n= 14) der Tumore eine pulmonalarterielle Gefäßversorgung, für 51% (n= 23) der Tumore eine bronchialarterielle Gefäßversorgung sowie für 18% (n= 8) der Tumore eine gemischt-arterielle Gefäßversorgung beschrieben werden. Die Bestimmung der Gefäßversorgung wird, wie in Kapitel 3.3.5 dargestellt, aus dem Echogenitätsverhalten des Tumors im Vergleich zum Referenzorgan Milz und der Anflutungsgeschwindigkeit des Kontrastmittels durchgeführt. Grafik 38 zeigt eine Zusammenfassung der Befunde sowie die Interpretation.



Grafik 38:

Graphische Auflistung sowie Interpretation der Ergebnisse bei n=47 Studienpatienten hinsichtlich der Gefäßversorgung des Tumors, diese wurde aus Anflutungsgeschwindigkeit sowie der Echogenität im Vergleich zum Referenzorgan Milz interpretiert. Die rechte Seite markiert farbig die Zuordnung zur pulmonal-, bronchial- und mischarteriellen Versorgung. Die gepunktete Linie markiert die „>6“-Sekunden-Marke.

6.4 Vergleiche

Hier wurde das endgültige (ggfs. nach Drittbefundung erhobene) Ultraschall-Untersuchungsergebnis von B-Bild-Ultraschall sowie KUS und das Ergebnis der zu vergleichenden Untersuchung CT hinsichtlich ihrer statistisch signifikanten Übereinstimmung untersucht. Außerdem wurden die Ergebnisse von B-Bild-Sonographie und KUS der Hauptuntersuchung gegeneinander verglichen.

In den Vergleichen wurde der McNemar-Test zur Signifikanztestung verwendet. Es wurde ein Wert von $p < 0,05$ als Signifikanzniveau bei einem Konfidenzintervall von 95% vorgegeben.

Die Korrelation wurde mittels Phi-Test ermittelt. Ein Phi-Wert $> 0,6$ definiert einen starken Zusammenhang zwischen beiden Untersuchungsergebnissen. Bezüglich der Übereinstimmung der zu vergleichenden Untersuchungen wurde der Kappa-Koeffizient ermittelt. Die Interpretation erfolgte nach Tabelle 7 (Grouven, Bender et al. 2007) (S.6.3).

6.4.1 Vergleich von B-Bild-Sonographie und KUS

6.4.1.1 Abgrenzbarkeit des Tumors

Tumor in der B-Bild Sonographie abgrenzbar vs. Tumor in der KUS abgrenzbar

			Tumor in der KUS abgrenzbar		Gesamtsumme
			Nein - Nicht abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Tumor in der B- Bild Sonographie abgrenzbar	Nein - Nicht abgrenzbar	Anzahl	9a	14b	23
		Erwartete Anzahl	4,4	18,6	23,0
		% des Gesamtergebnisses	19,1%	29,8%	48,9%
	Ja - Abgrenzbar	Anzahl	0a	24b	24
		Erwartete Anzahl	4,6	19,4	24,0
		% des Gesamtergebnisses	0,0%	51,1%	51,1%
Gesamtsumme		Anzahl	9	38	47
		Erwartete Anzahl	9,0	38,0	47,0
		% des Gesamtergebnisses	19,1%	80,9%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Endgültiger Befund Tumor in der KUS abgrenzbar Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 20:

Kreuztabelle der Untersuchungsergebnisse bei der Gegenüberstellung von B-Bild- und KUS-Ultraschall in Bezug auf die Abgrenzbarkeit des Tumors von der Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

Bei der Untersuchung bezüglich der Tumorabgrenzung von der Atelektase kam es in 70,2% (n= 33) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis zwischen der B-Bild-

Ultraschall- und KUS-Untersuchung. Damit ergibt sich bei einem p-Wert von $<0,05$ im McNemar-Test ein signifikanter Unterschied bei einem gewählten Signifikanzniveau von $p<0,05$.

Die gesamt positiv abgrenzbaren Untersuchungen für die KUS lag bei 80,9% ($n= 38$), im B-Bild-Ultraschall bei 51,1% ($n=24$).

Im nominalsymmetrischen Phi-Test zeigt sich mit einem Wert von 0,497 **kein** starker Zusammenhang. Der Kappa-Wert von 0,39 spricht für eine **leichte** Übereinstimmung.

Die jeweiligen Anzahlen und Prozentwerte sind aus Tabelle 20 ersichtlich.

6.4.1.2 Abgrenzbarkeit der Fokalen Läsion

Fokale Läsion in der B-Bild Sonographie abgrenzbar vs. Fokale Läsion in der KUS abgrenzbar

			Fokale Läsion in der KUS abgrenzbar		Gesamtsumme
			Nein - Nicht abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Fokale Läsion in der B-Bild Sonographie abgrenzbar	Nein - Nicht abgrenzbar	Anzahl	32 ^a	9 ^b	41
		Erwartete Anzahl	27,9	13,1	41,0
		% des Gesamtergebnisses	68,1%	19,1%	87,2%
	Ja - Abgrenzbar	Anzahl	0 ^a	6 ^b	6
		Erwartete Anzahl	4,1	1,9	6,0
		% des Gesamtergebnisses	0,0%	12,8%	12,8%
Gesamtsumme		Anzahl	32	15	47
		Erwartete Anzahl	32,0	15,0	47,0
		% des Gesamtergebnisses	68,1%	31,9%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Endgültiger Befund Fokale Läsion in der KUS abgrenzbar Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 21:

Kreuztabelle der Untersuchungsergebnisse bei der Gegenüberstellung von B-Bild- und KUS-Ultraschall in Bezug auf die Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion von der Atelektase bei $n=47$ Studienpatienten.

Bei der Untersuchung bezüglich der Abgrenzung einer Fokalen Läsion von der Atelektase kam es in 81% ($n= 36$) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis zwischen der B-Bild-Ultraschall- und KUS-Untersuchung. Damit ergibt sich bei einem p-Wert von $<0,05$ im McNemar-Test ein signifikanter Unterschied bei einem gewählten Signifikanzniveau von $p<0,05$.

Die gesamt positiv abgrenzbaren Untersuchungen für die KUS lag bei 31,9% ($n= 15$), im B-Bild-Ultraschall bei 12,8% ($n=6$).

Im nominalsymmetrischen Phi-Test zeigt sich mit einem Wert von 0,559 **kein** starker Zusammenhang. Der Kappa-Wert von 0,47 spricht für eine mittelmäßige Übereinstimmung.

Die jeweiligen Anzahlen und Prozentwerte sind aus Tabelle 21 ersichtlich.

6.4.2 Vergleich von B-Bild-Sonographie vs. CT

6.4.2.1 Abgrenzbarkeit des Tumors

Tumor in der B-Bild Sonographie abgrenzbar vs. Tumor in der CT abgrenzbar

			Tumor in der CT abgrenzbar		Gesamtsumme
			Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Tumor in der B- Bild Sonographie abgrenzbar	Nein - Nicht abgrenzbar	Anzahl	8 _a	15 _a	23
		Erwartete Anzahl	6,4	16,6	23,0
		% des Gesamtergebnisses	17,0%	31,9%	48,9%
	Ja - Abgrenzbar	Anzahl	5 _a	19 _a	24
		Erwartete Anzahl	6,6	17,4	24,0
		% des Gesamtergebnisses	10,6%	40,4%	51,1%
Gesamtsumme		Anzahl	13	34	47
		Erwartete Anzahl	13,0	34,0	47,0
		% des Gesamtergebnisses	27,7%	72,3%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Tumor in der CT Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 22:

Kreuztabelle der Untersuchungsergebnisse bei der Gegenüberstellung von B-Bild- und CT in Bezug auf die Abgrenzbarkeit des Tumors von der Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

Bei der Untersuchung bezüglich der Tumorabgrenzung von der Atelektase kam es in 57,4% (n= 27) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis zwischen der B-Bild-Ultraschall- und CT-Untersuchung. Damit ergibt sich bei einem p-Wert von <0,05 im McNemar-Test ein signifikanter Unterschied bei einem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die gesamt positiv abgrenzbaren Untersuchungen für das CT lag bei 72,3% (n= 34), im B-Bild-Ultraschall bei 51,1% (n=24).

Im nominalsymmetrischen Phi-Test zeigt sich mit einem Wert von 0,156 **kein** starker Zusammenhang. Der Kappa-Wert von 0,14 spricht für eine schwache Übereinstimmung.

Die jeweiligen Anzahlen und Prozentwerte sind aus Tabelle 22 ersichtlich.

6.4.2.2 Abgrenzbarkeit der Fokalen Läsion

Fokale Läsion in der B-Bild Sonographie abgrenzbar vs Fokale Läsion in der CT abgrenzbar

			Fokale Läsion in der CT abgrenzbar		Gesamtsumme
			Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Fokale Läsion in der B-Bild Sonographie abgrenzbar	Nein - Nicht abgrenzbar	Anzahl	37 ^a	4 ^b	41
		Erwartete Anzahl	34,0	7,0	41,0
		% des Gesamtergebnisses	78,7%	8,5%	87,2%
	Ja - Abgrenzbar	Anzahl	2 ^a	4 ^b	6
		Erwartete Anzahl	5,0	1,0	6,0
		% des Gesamtergebnisses	4,3%	8,5%	12,8%
Gesamtsumme		Anzahl	39	8	47
		Erwartete Anzahl	39,0	8,0	47,0
		% des Gesamtergebnisses	83,0%	17,0%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Fokale Läsion in der CT Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 23:

Kreuztabelle der Untersuchungsergebnisse bei der Gegenüberstellung von B-Bild- und CT in Bezug auf die Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion von der Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

Bei der Untersuchung bezüglich der Abgrenzung einer Fokalen Läsion von der Atelektase kam es in 87,2% (n= 41) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis zwischen der B-Bild-Ultraschall- und CT-Untersuchung. Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 0,687 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied bei einem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die gesamt positiv abgrenzbaren Untersuchungen für das CT lag bei 17,0% (n= 8), im B-Bild-Ultraschall bei 12,8% (n=6).

Im nominalsymmetrischen Phi-Test zeigt sich mit einem Wert von 0,505 **kein** starker Zusammenhang. Der Kappa-Wert von 0,50 spricht für eine mittelmäßige Übereinstimmung.

Die jeweiligen Anzahlen und Prozentwerte sind aus Tabelle 23 ersichtlich.

6.4.3 Vergleich der Abgrenzbarkeit von KUS vs. CT

6.4.3.1 Abgrenzbarkeit des Tumors

Tumor in der KUS abgrenzbar vs. Tumor in der CT abgrenzbar

			Tumor in der CT abgrenzbar		Gesamtsumme
			Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Tumor in der KUS abgrenzbar	Nein - Nicht abgrenzbar	Anzahl	5a	4b	9
		Erwartete Anzahl	2,5	6,5	9,0
		% des Gesamtergebnisses	10,6%	8,5%	19,1%
	Ja - Abgrenzbar	Anzahl	8a	30b	38
		Erwartete Anzahl	10,5	27,5	38,0
		% des Gesamtergebnisses	17,0%	63,8%	80,9%
Gesamtsumme		Anzahl	13	34	47
		Erwartete Anzahl	13,0	34,0	47,0
		% des Gesamtergebnisses	27,7%	72,3%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Tumor in der CT Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 24:

Kreuztabelle der Untersuchungsergebnisse bei der Gegenüberstellung von CT und KUS-Ultraschall in Bezug auf die Abgrenzbarkeit des Tumors von der Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

Bei der Untersuchung bezüglich der Tumorabgrenzung von der Atelektase kam es in 74,4% (n= 35) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis zwischen der KUS- und CT-Untersuchung. Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 0,388 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied bei einem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die gesamt positiv abgrenzbaren Untersuchungen für das KUS lag bei 80,9% (n= 38), im CT bei 72,3% (n=34). Im nominalsymmetrischen Phi-Test zeigt sich mit einem Wert von 0,303 **kein** starker Zusammenhang. Der Kappa-Wert von 0,29 spricht für eine leichte Übereinstimmung.

Die jeweiligen Anzahlen und Prozentwerte sind aus Tabelle 24 ersichtlich.

6.4.3.2 Abgrenzbarkeit der Fokalen Läsion

Fokale Läsion in der KUS abgrenzbar vs. Fokale Läsion in der CT abgrenzbar

			Fokale Läsion in der CT abgrenzbar		Gesamtsumme
			Nein - Nicht Abgrenzbar	Ja - Abgrenzbar	
Fokale Läsion in der KUS abgrenzbar	Nein - Nicht abgrenzbar	Anzahl	29 _a	3 _b	32
		Erwartete Anzahl	26,6	5,4	32,0
		% des Gesamtergebnisses	61,7%	6,4%	68,1%
	Ja - Abgrenzbar	Anzahl	10 _a	5 _b	15
		Erwartete Anzahl	12,4	2,6	15,0
		% des Gesamtergebnisses	21,3%	10,6%	31,9%
Gesamtsumme		Anzahl	39	8	47
		Erwartete Anzahl	39,0	8,0	47,0
		% des Gesamtergebnisses	83,0%	17,0%	100,0%

Jeder tiefgestellte Buchstabe gibt ein Subset von Fokale Läsion in der CT Kategorien an, deren Spaltenanteile sich auf dem ,05-Niveau nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Tabelle 25:

Kreuztabelle der Untersuchungsergebnisse bei der Gegenüberstellung von B-Bild- und KUS-Ultraschall in Bezug auf die Abgrenzbarkeit einer Fokalen Läsion von der Atelektase bei n=47 Studienpatienten.

Bei der Untersuchung bezüglich der Abgrenzung einer Fokalen Läsion von der Atelektase kam es in 72,3% (n= 34) der Untersuchungen zu einem übereinstimmenden Ergebnis zwischen der KUS- und CT-Untersuchung. Damit ergibt sich bei einem p-Wert von 0,09 im McNemar-Test **kein** signifikanter Unterschied bei einem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die gesamt positiv abgrenzbaren Untersuchungen für die KUS lag bei 31,9% (n= 15), im CT bei 17% (n=8).

Im nominalsymmetrischen Phi-Test zeigt sich mit einem Wert von 0,297 **kein** starker Zusammenhang. Der Kappa-Wert von 0,27 spricht für eine leichte Übereinstimmung.

Die jeweiligen Anzahlen und Prozentwerte sind aus Tabelle 25 ersichtlich.

7. Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wird versucht, erstmalig einen Vergleich zwischen transthorakalem B-Bild-Ultraschall, Kontrastmittel-unterstütztem Ultraschall und der bislang als Goldstandart angesehenen Untersuchung CT zur Evaluierung der Unterscheidung zwischen Tumor und Atelektase bei Bronchialkarzinomen herzustellen.

In den einführenden Grundlagen (3.4 und 3.5) wird dargelegt wie aktuell die Empfehlungen bei der Diagnostik von Bronchialkarzinomen lauten und was notwendig ist um eine TNM-Stadien gerechte Zuteilung zu bewerkstelligen (Becker, Drings et al. 2004, Detterbeck, Lewis et al. 2013). Dies wiederum bedingt die therapeutische Konsequenz wesentlich (Becker, Drings et al. 2004). Kurz zusammengefasst sind vor allem die radiologische Diagnostik und hier insbesondere die CT-Untersuchung relevant, da sie als Schnittbildverfahren meist die aussagekräftigsten Informationen bezüglich der Tumorumlage, der Tumorausprägung und weiterer Co-Faktoren wie Metastasen und Lymphknotenbefall liefert. Weiterhin ist die Biopsiegewinnung und anschließende histologische Bestimmung unerlässlich. Dies geschieht für gewöhnlich über bronchoskopische Untersuchung mit Feinnadelpunktion oder Zellabrasio, auch werden zytologische Untersuchungen aus Sputum und Pleurasekret (mittels Thorakoskopie) vorgenommen. Dies sind aufwendige und invasive medizinische Eingriffe, die mit viel Aufwand einhergehen und teils auch ein gewisses Gesundheitsrisiko wie Strahlenbelastung im Rahmen des CT beinhalten.

Die klinische Konsequenz dieser Studie liegt also darin, heraus zu finden, ob eine wenig aufwändige Untersuchung, die keine Nebenwirkungen hat, ähnlich verlässliche Aussagekraft entwickeln kann wie die bisher als Goldstandart verwendete Untersuchung CT, welche mit v.a. der hohen Strahlungsbelastung als Nebenwirkung, einhergeht. B-Bild-Ultraschall ist genau wie KUS eine nicht-invasive Methode mit schneller und leichter Zugänglichkeit und sehr kostengünstig. Die Art der Untersuchung mit folgender Biopsiegewinnung hat sich schon bei anderen Organsystemen wie zum Beispiel bei der Leberbiopsiegewinnung (Claudon, Cosgrove et al. 2008) bewährt und wird vielfach angewendet.

7.1 Klinische Daten

Das Geschlechterverhältnis der Studienpopulation mit n=47 Patienten beträgt bei n= 34 (72%) männlichen und n=13 (28%) weiblichen Patienten ungefähr 2,6:1. Dies entspricht ungefähr dem Verhältnis der Inzidenz für Lungenkrebs in West-Europa (Jemal, Bray et al. 2011).

Bei der histologischen Verteilung gibt es eine gewisse Diskrepanz. Beim großzelligen Karzinom beispielsweise liegt die Inzidenz in den USA laut SEER bei ca. 5%, in der Studienpopulation bei 2% n=1. Doch deutliche Unterschiede gibt es bei den Inzidenzen für das Adenokarzinom (weltweit 38%, Studienpopulation 28% n=13), das Plattenepithelkarzinom (weltweit 20%, Studienpopulation 38% n=18), vor allem aber beim kleinzelligen Bronchialkarzinom mit weltweit 13% aber 32% n= 15 in der Studienpopulation (NIH 2010).

Auch bei den prozentualen Anteilen des Staging-Befundes bei Erstdiagnose unterscheiden sich die Zahlen der Studienpopulation von den in der Literatur ersichtlichen. Für das NSCLC zeigen sich für den Staging-Befund ‚IIB‘ nach TNM 18,7% (Studienpopulation 3% n=1), für ‚IIIA‘ 30,4% (21,2% n=7), für ‚IIIB‘ 9,4% (27,3% n=9) und für ‚IV‘ 21% (48,5% n=16). Beim SCLC sind die Unterschiede ähnlich weit gefasst, im Stadium ‚Limited Disease‘ befinden sich weltweit 55% (Studienpopulation 21,4% n=3), im Stadium ‚Extensive Disease‘ sind es 45% (78,6% n=11) (Goldstraw, Crowley et al. 2007, Shepherd, Crowley et al. 2007).

Diese Diskrepanz ist am ehesten durch 2 Gründe bedingt. Zum einen ist die eingeschlossene Patientenzahl mit n=47 sehr gering. Zum anderen entwickeln Tumore erst im fortgeschrittenen Stadium häufig eine obstruktive Atelektase, welche die Untersuchungsbedingung ‚Ultraschall‘ überhaupt erst ermöglicht (siehe 3.3.3).

7.2 Bilddatenerhebungen

Die Bilddaten wurden durch einen erfahrenen Ultraschalluntersucher (DEGUM-Seminarleiter) erhoben und von einem ebenso qualifizierten Zweitbefunder nachuntersucht. Diskrepante Befundergebnisse wurden durch einen qualifizierten Drittuntersucher nachbefundet. Die Untersucher waren gegeneinander genau wie der Begutachter der CT-Bilder verblindet. Zur Beurteilung der Anflutung sowie der Echogenität und Homogenität wurden die Ergebnisse des Erstuntersuchers verwendet. Die Referenzbegutachtung der Ultraschallbilder erfolgte um eine Aussage über die Interpretationsqualität der erhobenen Befunde machen zu können. Die Drittbegutachtung erfolgte um einen definierten Befund für die weiteren Vergleichsuntersuchungen der B-Bild-Ultraschallergebnisse gegen die KUS-Ergebnisse sowie gegen das CT durchführen zu können.

Zur statistischen Sicherung und Sichtung wurde der McNemar-Test zum Vergleich abhängiger Variablen sowie der Kappa-Koeffizient eingesetzt. Bei den Vergleichen von Erst- und Zweituntersucher hinsichtlich der Fokalen Läsion im B-Bild (Kappa-Wert 0,81) und im

KUS (Kappa-Wert 0,9) sowie dem Vergleich des Tumors in der KUS (Kappa-Wert 0,86) kam es zu **keinen** signifikanten Unterschieden der Untersuchungen bei jeweils **sehr guter** Übereinstimmung. Im Vergleich der Ergebnisse in der Untersuchung für die Abgrenzung des Tumors im B-Bild gab es ebenfalls **keinen** signifikanten Unterschied der Untersuchungen bei einer **mittelmässigen** Übereinstimmung (Kappa-Wert 0,57).

Ähnliche Untersuchungsvergleiche sind bereits in der Literatur beschrieben (Wardlaw, Lewis et al. 2002, Bachmann and Gorg 2005) und zeigen ähnliche Übereinstimmungswerte für qualitativ und quantitativ ähnlich erfahrene Untersucher auf. In der vorliegenden Studie fehlt die Aussage über die Qualität der Abgrenzung bei weniger erfahrenen Untersuchern. Inwieweit die Untersuchung auch von weniger erfahrenen Ultraschallern aussagekräftige Ergebnisse liefert, muss im Rahmen weiterer Studien untersucht werden.

Weiterhin wurde in dieser Studie das Anflutungsmuster der Tumorerläsionen in der arteriellen und parenchymalen Anflutungsphase des Kontrastmittels bezüglich der Echogenität und der Homogenität beurteilt. Aktuell findet man für verschiedene pulmonale Läsionen Daten über das Anflutungsmuster und eine damit mögliche Beurteilung welcher Art der Lungengefäße für die Blutversorgung innerhalb der Läsion verantwortlich sind. Dies wurde in Übersichtsstudien als auch weiterführenden, auf spezifische Läsionen hin untersucht (Görg, Bert et al. 2005, Görg, Bert et al. 2006, Görg, Bert et al. 2006, Linde, Holland et al. 2012). Zur CEUS-Beurteilung von zentralen Bronchialkarzinomen gibt es lediglich Hinweise aus einer Studie, in der sehr gemischte Anflutungsmerkmale für zentrale Lungentumore nachweisbar waren (Görg, Bert et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurden die Anflutungsgeschwindigkeit und die Echogenität zur Beurteilung der Gefäßzugehörigkeit zugrunde gelegt (siehe 3.3.5). Daher ergibt sich in 31% (n=14) der Fälle eine hauptsächlich pulmonalarterielle Gefäßversorgung, in 51% (n=23) eine bronchialarterielle Versorgung und in 18% (n=18) eine Mischversorgung der Tumore. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem Wissen darüber, dass die Tumorneoangiogenese hauptsächlich von bronchialarteriellen Gefäßen ausgeht (Görg, Bert et al. 2005). Ye et al konnten zeigen, dass die CT-Untersuchung kein optimales Mittel zur Differenzierung der Gefäßzuführung bei Bronchialkarzinomen ist, konnten aber ebenfalls eine hauptsächlich bronchialarterielle Versorgung darlegen (Ye, Yuan et al. 2013). So scheint der Kontrastmittelultraschall ein geeignetes Mittel zu sein um die Gefäßversorgung bei Bronchialkarzinomen differenzieren zu können. Dies könnte für die therapeutische Optionen wie zum Beispiel die BAI (Bronchial Arterial Infusion) Relevanz haben, muss aber in größeren Studien genauer untersucht werden (Nakanishi, Demura et al. 2008). Weiterhin

sind in der vorliegenden Studie die Ergebnisse für NSCLC und SCLC zusammengefasst. Auch hier müssen zu differenzierten Ergebnissen größere Studien durchgeführt werden.

7.3 Vergleichsuntersuchungen

Insgesamt ist die Datenlage bezüglich transthorakal durchgeführten Kontrastunterstütztem Ultraschall bei Bronchialkarzinomen sehr übersichtlich. Bislang beschäftigen sich die Untersuchungen hauptsächlich mit der Beurteilung von peripheren Tumoren (Wen, Liu et al. 2008, Cao, Wu et al. 2011).

- KUS Bronchialkarzinom	- CEUS vs CT
- KUS Bronchialcarcinom	- Contrast enhanced sonography vs CT
- KUS Lungenkarzinom	- CEUS bronchial carcinoma
- KUS Lungencarcinom	- CEUS lung tumor
- KUS Lungentumor	- CEUS lung carcinoma
- KUS vs CT	- Contrast enhanced sonography lung
	- CEUS lung cancer

Tabelle 26:

Verwendete Begriffe für die Literaturrecherche.

Weitere Literatur beschäftigt sich mit endobronchialem Ultraschall und der Abgrenzung gegenüber dem CT sowie auch teilweise der Untersuchung weiterer Läsionen die pleuraständig sind, die andere Lungenstrukturen untersuchen oder andere Organsysteme als die Lunge betreffen.

Somit ist nach bestem Wissen die vorliegende Arbeit die erste, die sich mit der Frage beschäftigt, welchen Stellenwert der CEUS bei der Abgrenzung zwischen einem zentralen Bronchialkarzinom und einer obstruktiven Atelektase im Vergleich zum CT hat.

Weiterhin wurde der Stellenwert des B-Bild-Ultraschall mitverglichen. So sind in der vorliegenden Arbeit alle 3 Untersuchungsmethoden gegeneinander verglichen worden. Es handelt sich um eine retrospektive Studie in der die erhobenen Befunde sowohl für Ultraschall als auch für CT von erfahrenen Untersuchern erhoben wurden. Die Ultraschallbefunde wurden durch einen Erst- sowie einen Zweituntersucher befundet. Diskrepanten Befunden wurden durch einen Drittuntersucher nachbefundet. Dieser, durch den Drittuntersucher erhobenen Befund, wurde als endgültiges Untersuchungsergebnis

verwendet. Die Untersucher waren in der Befunderstellung gegeneinander verblindet. Zur statistischen Sicherung und Sichtung wurde der McNemar-Test zum Vergleich abhängiger Variablen sowie der Kappa-Koeffizient eingesetzt, weiterhin wurde der Phi-Test zur Korrelationstestung nominalsymmetrischer Variablen verwendet. Ein Phi-Wert $>0,6$ definiert einen starken Zusammenhang zwischen beiden Untersuchungsergebnissen.

7.3.1 Vergleich B-Bild-Sonographie vs. KUS

Hierbei zeigt sich **ein signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Untersuchungen sowohl für die **Tumorabgrenzung** als auch für die **Abgrenzung einer fokalen Läsion**.

Bei der Tumorabgrenzung hat bei lediglich 70,2% (n=33) übereinstimmenden Ergebnissen ($p<0,05$) die KUS mit 80,9% (n=38) positiv abgrenzbaren Ergebnissen gegenüber der B-Bild-Sonographie mit 51,1% (n=24) positiv abgrenzbaren Ergebnissen offensichtlich den aussagekräftigeren Befund, der allerdings nicht signifikant ist.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen nur eine **mäßiggradige Übereinstimmung**, was sich durch einen Phi-Wert von 0,497 und einem Kappa-Koeffizient von lediglich 0,39 zeigt.

Der Unterschied ist vorrangig durch das Ergebnis bedeutsam, das es n=14 abgrenzbare Läsionen in der KUS vorhanden sind, welche in der B-Bild-Untersuchung nicht gesehen wurden, es aber n=0 abgrenzbare Läsionen in der B-Bild-Untersuchung gibt, welche in der KUS nicht gesehen wurden.

Bei der Abgrenzung einer **fokalen Läsion** ist der Unterschied nicht so ausgeprägt. Hier hat bei 81% (n=36) übereinstimmenden Ergebnissen ($p<0,05$) die KUS mit 31,9% (n=15) gegenüber der B-Bild-Sonographie mit 12,8% (n=6) positiv abgrenzbaren Befunden auch hier den aussagekräftigeren Befund, der aber auch in diesem Vergleich nicht signifikant ist. Der Phi-Test zeigt mit 0,559 **keinen starken Zusammenhang** und der Kappa-Koeffizient zeigt mit 0,47 lediglich eine **mittelmäßige Übereinstimmung** zwischen den Ergebnissen beider Untersuchungsmethoden.

Hier ist der Unterschied vor allem durch das Ergebnis relevant, das es n=9 abgrenzbare Läsionen in der KUS vorhanden sind, welche in der B-Bild-Untersuchung nicht gesehen wurden, es aber n=0 abgrenzbare Läsionen in der B-Bild-Untersuchung gibt, welche in der KUS nicht abzugrenzen waren.

7.3.2 Vergleich B-Bildsonographie vs. CT

Hierbei zeigt sich **ein signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Untersuchungen lediglich für die **Tumorabgrenzung**, **nicht** aber Bei der **Abgrenzung einer fokalen Läsion**.

Bei der Tumorabgrenzung hat bei lediglich 57,4% (n=34) übereinstimmenden Ergebnissen ($p < 0,05$) die CT mit 72,3% (n=34) positiv abgrenzbaren Ergebnissen gegenüber der B-Bild-Sonographie mit 51,1% (n=24) positiv abgrenzbaren Ergebnissen offensichtlich den aussagekräftigeren Befund.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen nur eine **geringgradige Übereinstimmung**, was sich durch einen Phi-Wert von 0,156 und einem Kappa-Koeffizient von lediglich 0,14 zeigt.

Der Unterschied ist vorrangig durch das Ergebnis bedeutsam, das n=15 abgrenzbare Läsionen in der CT vorhanden sind, welche in der B-Bild-Untersuchung nicht gesehen wurden, es aber n=5 abgrenzbare Läsionen in der B-Bild-Untersuchung gibt, welche in der CT nicht gesehen wurden.

Bei der Abgrenzung einer **fokalen Läsion** ist der Unterschied **nicht** signifikant nachweisbar. Hier hat bei 87,2% (n=41) übereinstimmenden Ergebnissen ($p = 0,687$) die CT mit 17% (n=8) gegenüber der B-Bild-Sonographie mit 12,8% (n=6) positiv abgrenzbaren Befunden keinen aussagekräftigeren Vorteil. Der Phi-Test zeigt mit 0,505 **keinen starken Zusammenhang** und der Kappa-Koeffizient zeigt mit 0,50 lediglich eine **mittelmäßige Übereinstimmung** zwischen den Ergebnissen beider Untersuchungsmethoden.

Hier ist der Unterschied vor allem deshalb nicht relevant, das es n=4 abgrenzbare Läsionen in der CT vorhanden sind, welche in der B-Bild-Untersuchung nicht gesehen wurden und es n=2 abgrenzbare Läsionen in der B-Bild-Untersuchung gibt, welche in der KUS nicht abzugrenzen waren.

7.3.3 Vergleich KUS vs. CT

Hierbei zeigt sich **kein signifikanter Unterschied** zwischen den beiden Untersuchungen sowohl für die **Tumorabgrenzung** als auch für die **Abgrenzung einer fokalen Läsion**.

Bei der Tumorabgrenzung hat bei 74,4% (n=33) übereinstimmenden Ergebnissen ($p = 0,388$) die KUS mit 80,9% (n=38) positiv abgrenzbaren Ergebnissen gegenüber der CT mit 72,3% (n=34) positiv abgrenzbaren Ergebnissen den etwas aussagekräftigeren, allerdings nicht signifikant unterschiedlichen Befund.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen nur eine **mässiggradige Übereinstimmung**, was sich durch einen Phi-Wert von 0,303 und einem Kappa-Koeffizient von lediglich 0,29 zeigt.

Der Unterschied kommt auch hier durch das Ergebnis zustande, das n=4 abgrenzbare Läsionen in der CT vorhanden sind, welche in KUS nicht gesehen wurden, es aber n=8 abgrenzbare Läsionen in der KUS gibt, welche in der CT nicht gesehen wurden. Dieses Ergebnis gibt zumindest eine Tendenz zugunsten der KUS vor.

Bei der Abgrenzung einer **fokalen Läsion** ist der Unterschied nicht so ausgeprägt. Hier hat bei 72,3% (n=34) übereinstimmenden Ergebnissen (p 0,09) die KUS mit 31,9% (n=15) gegenüber der CT mit 17,0% (n=8) positiv abgrenzbaren Befunden den vermeintlich aussagekräftigeren Befund. Der Phi-Test zeigt mit 0,297 **keinen starken Zusammenhang** und der Kappa-Koeffizient zeigt mit 0,27 lediglich eine **leichte Übereinstimmung** zwischen den Ergebnissen beider Untersuchungsmethoden.

Hier ist der Unterschied vor allem durch das Ergebnis relevant, das n=3 abgrenzbare Läsionen in der CT vorhanden sind, welche in der KUS nicht gesehen wurden, es aber n=10 abgrenzbare Läsionen in der KUS gibt, welche in der CT nicht abzugrenzen waren. So ist auch hier eine Tendenz zugunsten der KUS festzustellen.

8. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde bei n=47 Patienten mit histologisch gesichertem zentralen Bronchialkarzinom und sich anschließender obstruktiver Atelektase zuerst B-Bild-Sonographisch und anschließend mittels kontrastunterstütztem Ultraschall (KUS) der Tumor hinsichtlich seiner Abgrenzbarkeit von der Atelektase beurteilt. Weiterhin wurde auf die Abgrenzbarkeit von fokalen Läsionen in der Atelektase untersucht. Die Ultraschallbefunde wurden von 2 erfahrenen DEGUM-qualifizierten Untersuchern befundet, bei diskrepanten Befunden zwischen Erst- und Zweituntersucher wurde eine Drittuntersuchung durch einen weiteren qualifizierten Untersucher durchgeführt und diese dann als endgültiges Ergebnis definiert. Die Ergebnisse zwischen Erst- und Zweituntersucher wurden hinsichtlich der Übereinstimmung miteinander verglichen um eine Einschätzung über die Untersuchervariabilität geben zu können. Dann wurde die als endgültig definierten Ergebnisse gegen den aktuellen Goldstandard der Diagnostik, das Spiral-CT mit Kontrastmittel und untereinander verglichen. Im Rahmen der Erstuntersuchung wurde die Anflutungsgeschwindigkeit sowie die Echogenität und Homogenität der Anflutung beurteilt. Daraus ließ sich eine Aussage darüber treffen, ob die Hauptblutversorgung bronchial-, pulmonal- oder mischarakterieller Natur war.

Ziele der Studie waren:

1. Den Stellenwert der KUS im Vergleich zur konventionellen B-Bild-Sonographie hinsichtlich der Abgrenzung von Tumorgewebe gegenüber atelektatischem Gewebe zu untersuchen.
2. Die gewonnenen Daten mit der Referenzmethode der kontrastunterstützten Computertomographie zu vergleichen.

Der Vergleich von Erst- und Zweituntersucher zeigte in allen 4 Untergruppen (Tumorabgrenzung B-Bild-Ultraschall und KUS/Abgrenzung einer fokalen Läsion B-Bild-Ultraschall und KUS) keinen signifikanten Unterschied.

In den Vergleichsuntersuchungen zeigte sich, dass die KUS gegenüber dem B-Bild-Ultraschall die signifikant bessere Untersuchung sowohl bei der Abgrenzung von Tumor als auch von fokaler Läsion ist. Ebenfalls signifikant besser ist das Spiral-CT gegenüber dem B-Bild-Ultraschall bei der Tumorabgrenzung von der Atelektase. Nicht signifikant war der Unterschied bei der Abgrenzung einer fokalen Läsion.

Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied im Vergleich zwischen KUS und CT sowohl bei der Abgrenzung von Tumor gegen Atelektase als auch hinsichtlich der Abgrenzung

einer Fokalen Läsion in der Atelektase. Hier zeigt sich lediglich, dass in der KUS-Untersuchung öfter eine Abgrenzung sowohl des Tumors von der Atelektase als auch öfter die Abgrenzung einer Fokalen Läsion in der Atelektase möglich war. Dies bestätigt die Erfahrungen, die von Ye et al. In einer ähnlich angelegten Studie gemacht wurden (Ye, Yuan et al. 2013)

Die Beurteilung der Anflutung des Kontrastmittels zeigte in >50% der Fälle ein bronchialarterielles Muster. Dies bestätigt die Erkenntnis, dass die bronchialarterielle Gefäßversorgung bei Neoplasien der Lunge eine vorrangige Rolle spielt.

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass zwischen dem kontrastmittelunterstützten Ultraschall und der aktuellen Goldstandarduntersuchung, der kontrastunterstützten Computertomographie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Möglichkeit der Abgrenzung eines zentralen Tumors von einer nachgeschalteten Atelektase als auch der Abgrenzung einer Fokalen Läsion in der Atelektase, besteht. Die gezeigten leichten Vorteile für die KUS müssen in größeren Untersuchungen aber bestätigt werden. Weiterhin zeigt sich durch das Anflutungsmuster des Kontrastmittels, dass die vorrangige Blutgefäßversorgung von Bronchialkarzinomen bronchialarterieller Natur ist.

Summary:

In this study a total of n=47 patients with central bronchial carcinoma and tumor-associated atelectasis have been examined via B-mode sonography and contrast-enhanced sonography (CES) in order to differentiate the tumor margins from the tumor-associated atelectasis. Furthermore we investigated if a focal lesion (FL) could be identified within the atelectasis. 2 DEGUM-qualified physicians, who were blinded for each other, performed the examination and discordant results were crosschecked by a third qualified physician. If in need, the third result was declared as final result.

We then compared the final results of the conventional B-mode sonography, CES and the gold standard examination, Contrast-enhanced Computertomography (CECT) against each other.

To assess the observer-variability we compared the results of the first and second examination to each other for their conformity.

In order to decipher the main vascular tumor supply Data of the Time to Enhancement (TE), the Echogenitiy of Enhancement (EE) and Homogeneity of Enhancement (HE) of the tumor were observed with the first-observer CES examination.

The study had several aims:

1. To compare the role of CES versus conventional B-mode sonography with respect to the differentiation of central bronchial carcinoma and tumor-associated atelectasis.
2. Comparison of CES and conventional B-mode sonography against the gold standard imaging technique CECT.

The comparison between first and second examination showed no significant difference in all 4 subgroups (Tumordemarcation in B-mode Sonography (1) and CES (2); FL-Demarcation in B-mode Sonography (3) and CES (4)).

In the comparative analysis CES is significantly more accurate than conventional B-mode Sonography to demarcate tumor and atelectasis as well as FL and atelectasis. CECT is significantly more accurate than conventional B-mode Sonography in demarcating tumor and atelectasis but not significantly better to demarcate FL and atelectasis.

The most interesting result was the comparison between CES and CECT. There is no significant difference in the comparison of these two examinations for the differentiation of central bronchial carcinoma and tumor-associated atelectasis as well as the differentiation of a FL within the atelectasis. However, in CES we could marginally more often demarcate tumor and tumor-associated atelectasis as well as more often a FL within

the atelectasis, which seems to be a tendency towards CES being even better than CECT. That matches the results Ye et al. showed in a similar made up study.

Assessment of the vascular supply of the tumor by CET revealed a bronchial-arterial pattern in the majority of cases which is concordant to published data.

Summarizing the results we could not find a significant difference between CES and the gold standard examination CECT with respect to the differentiation of central bronchial carcinoma and tumor-associated atelectasis as well as the differentiation of an FL within the atelectasis. However CES seems to have slight advantages which need to be confirmed in larger prospective studies. Furthermore vascular supply of central bronchial carcinomas seems to originate merely from the bronchial-arterial vascular bed.

Schaubilder:

Descriptors	Definitions	Subgroups*
T	Primary tumor	
T0	No primary tumor	
T1	Tumor ≤ 3 cm,† surrounded by lung or visceral pleura, not more proximal than the lobar bronchus	
T1a	Tumor ≤ 2 cm†	T1a
T1b	Tumor > 2 but ≤ 3 cm†	T1b
T2	Tumor > 3 but ≤ 7 cm† or tumor with any of the following‡: Invades visceral pleura, involves main bronchus ≥ 2 cm distal to the carina, atelectasis/obstructive pneumonia extending to hilum but not involving the entire lung	
T2a	Tumor > 3 but ≤ 5 cm†	T2a
T2b	Tumor > 5 but ≤ 7 cm†	T2b
T3	Tumor > 7 cm; or directly invading chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, or parietal pericardium; or tumor in the main bronchus < 2 cm distal to the carina§; or atelectasis/obstructive pneumonitis of entire lung; or separate tumor nodules in the same lobe	T3 _{>7} T3 _{Inv} T3 _{Centr} T3 _{Centr} T3 _{Satell}
T4	Tumor of any size with invasion of heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, or carina; or separate tumor nodules in a different ipsilateral lobe	T4 _{Inv} T4 _{Ipsi Nod}
N	Regional lymph nodes	
N0	No regional node metastasis	
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or perihilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension	
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes	
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph nodes	
M	Distant metastasis	
M0	No distant metastasis	
M1a	Separate tumor nodules in a contralateral lobe; or tumor with pleural nodules or malignant pleural dissemination	M1a _{Contr Nod} M1a _{Pl Dissem}
M1b	Distant metastasis	M1b
Special situations		
TX, NX, MX	T, N, or M status not able to be assessed	
Tis	Focus of <i>in situ</i> cancer	Tis
T1§	Superficial spreading tumor of any size but confined to the wall of the trachea or mainstem bronchus	T1 _{SS}

*These subgroup labels are not defined in the IASLC publications⁷⁻¹⁰ but are added here to facilitate a clear discussion.

†In the greatest dimension.

‡T2 tumors with these features are classified as T2a if ≤ 5 cm.

§The uncommon superficial spreading tumor in central airways is classified as T1.

||Pleural effusions are excluded that are cytologically negative, nonbloody, transudative, and clinically judged not to be due to cancer.

Tabelle A1:
Definition der TNM-Kriterien (Detterbeck, Postmus et al. 2013)

Stage Groups	T	N	M	% of All Patients*
Ia	T1a,b	N0	M0	15
Ib	T2a	N0	M0	13
IIa	T1a,b	N1	M0	2
	T2a	N1	M0	4
	T2b	N0	M0	4
IIb	T2b	N1	M0	2
	T3	N0	M0	14
IIIa	T1–3	N2	M0	20
	T3	N1	M0	6
	T4	N0,1	M0	2
IIIb	T4	N2	M0	1
	T1–4	N3	M0	3
IV	T _{Any}	N _{Any}	M1a,b	14

*Percentage of patients in IASLC database according to best stage (rounded to nearest integer).¹⁰

Tabelle A2:

TNM-Gruppen in Stadieneinteilung (Detterbeck, Boffa et al. 2009)

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 _{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{Pl Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

Tabelle A3:

TNM-Gruppen in Stadieneinteilung inkl. Subgruppen (Detterbeck, Boffa et al. 2009)

Patient N°	Untersucher 1	Untersucher 2	Untersucher 3	Endgültiges Ergebnis
2	0	1	1	1
3	1	1		1
4	1	1		1
5	0	0		0
6	0	0		0
8	1	1		1
9	1	1		1
10	0	1	1	1
11	0	0		0
12	1	1		1
13	0	0		0
14	0	0		0
16	1	1		1
17	1	1		1
18	0	1	1	1
19	0	0		0
20	1	1		1
21	1	1		1
22	1	1		1
23	0	0		0
24	0	0		0
26	1	1		1
27	0	1	0	0
28	1	0	0	0
29	0	0		0
30	0	0		0
35	1	1		1
39	1	1		1
40	0	0		0
41	0	1	1	1
43	0	0		0
44	0	0		0
45	0	0		0
46	0	0		0
47	0	0		0
48	0	0		0
49	1	1		1
50	1	0	1	1
51	0	0		0
52	0	0		0
53	1	1		1
55	1	0	1	1
56	1	1		1
57	0	0		0
58	0	1	1	1
59	1	0	1	1
60	0	0		0

Tabelle A4:

Übersicht der Untersuchungsergebnisse für alle eingeschlossenen Patienten hinsichtlich der Abgrenzbarkeit eines zentralen Tumors von einer Atelektase im B-Bild Ultraschall 0 = Nicht abgrenzbar; 1 = Abgrenzbar. Die Patientennummern sind vor Berücksichtigung der Ausschlusskriterien vergeben worden.

Datentabelle:

PID	TUBU1	TUBU2	TUBU3	TUBE	FLBU1	FLBU2	FLBU3	FLBE	TUKU1	TUKU2	TUKU3	TUKE	FLKU1	FLKU2	FLKU3	FLKE	TUC	FLC
0122742	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0040981	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0099814	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0276770	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0983209	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
0978189	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0098855	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0088794	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
0095220	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0955417	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
0885258	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0692366	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
0050745	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
0997593	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1
0975585	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
1000800	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0
1000659	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0210232	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0140949	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0003642	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0018889	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0141814	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0084921	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
0157103	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
0889605	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
0358597	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0920910	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
1025288	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
0150311	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
0112094	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0
0333445	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
1035499	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1042720	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
1046282	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
0169040	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0102576	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
0249034	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
0141678	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0482318	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
0143395	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
1067359	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
0171859	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
0259078	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
0281739	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0043397	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
1087738	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0
1091591	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0

Tabelle A5:

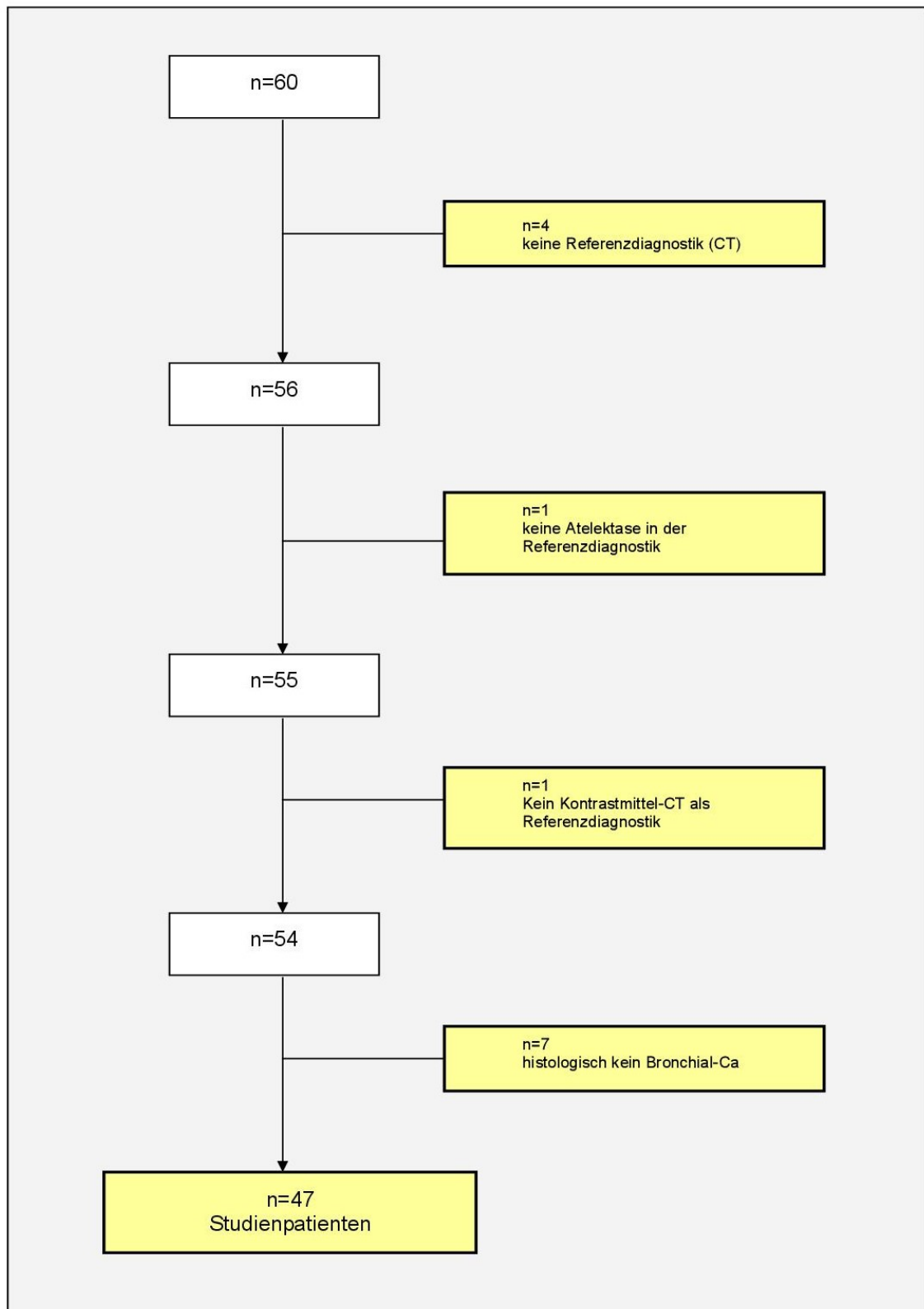
Übersicht über die Erfassung der Ultraschalldaten (TU=Tumor; FL= Fokale Läsion; B=B-Bild; K= KUS; C= CT; U= Untersucher; E= Endgültiger Befund)

Patientenerfassungsbogen:

Patientenerfassungsbogen	
Name, Vorname:	B, G
PID:	0040981
Geburtsdatum:	16.10.1947
Datum Sonographie:	16.02.2007
Datum CT:	01.03.2007
TNM-Stadium:	IIIB T4N3Mx
Histologie Tumor:	Adeno-CA
Tumor-Abgrenzung B-Bild/KUS/CT:	1/1/1
Ref. Tumor-Abgrenzung B-Bild/KUS:	1/1
Läsion B-Bild/KUS/CT:	0/0/0
Ref. Läsion B-Bild/KUS:	0/0

Abbildung A6:
Beispiel eines Patientenerfassungsbogens

Patientenrekrutierung



Grafik A7:

Flussschema Ausschluss nicht für die Studie qualifizierter Patienten

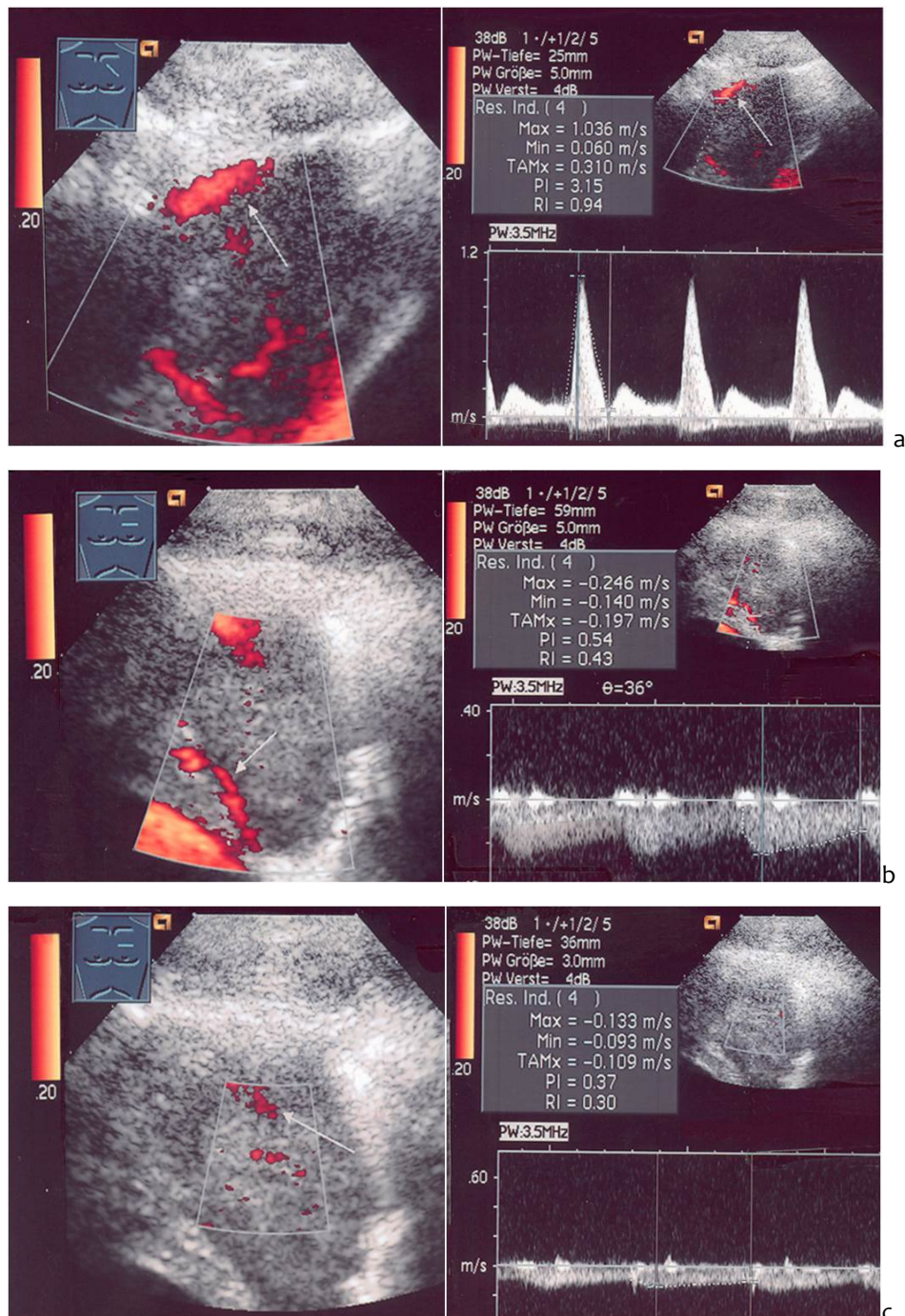
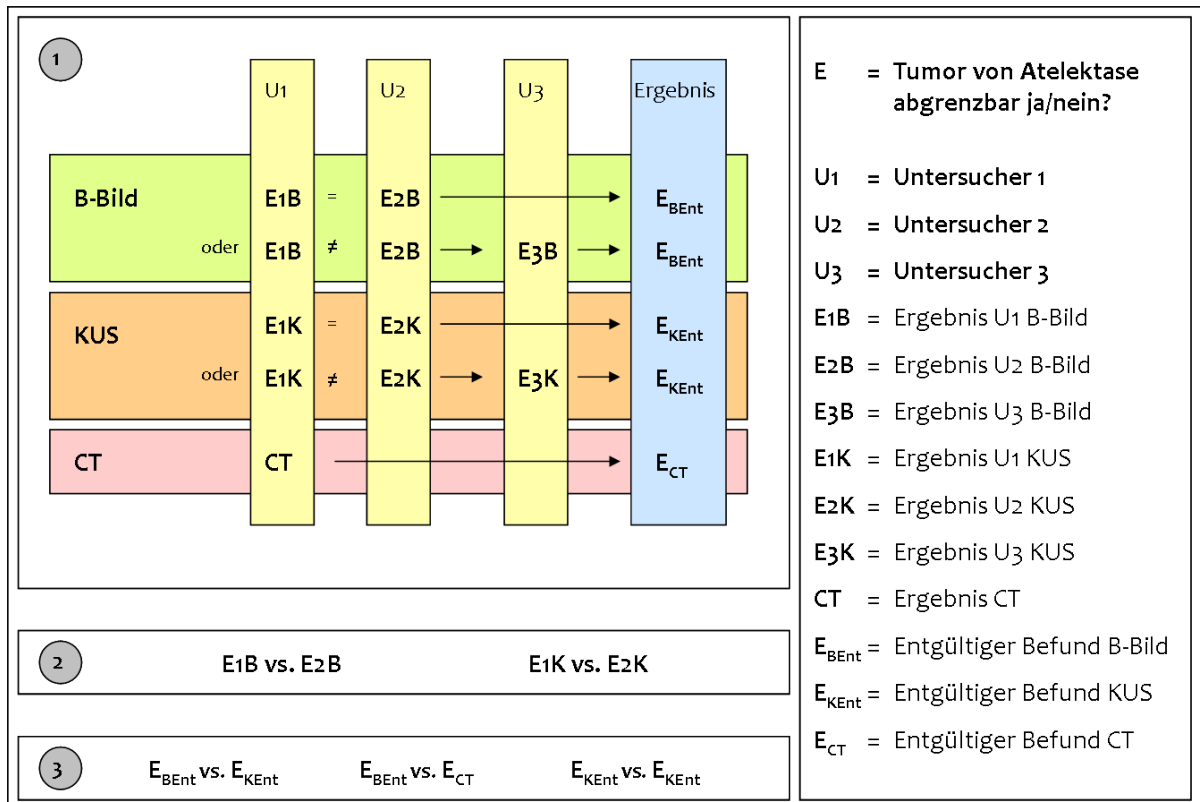


Abbildung A8:

31-jähriger Patient mit malignem Lymphom und Lungenbeteiligung (Mathis 2010)

- a. Monophasisch hochimpedantes arterielles Flussmuster in der Tumorperipherie als Hinweis auf eine Interkostal (Bildatlas Lungen und ...).
- b. Monophasisch niedrigimpedantes arterielles Flussmuster als Hinweis auf ein Bronchialarterie im konsolidierten Teil der Lunge.
- c. Nahezu gleichmässiges Flusssignal als Hinweis auf Tumorneoangiogenese.



Grafik A9:

Flowchart über die Fragestellung und den Ablauf der Untersuchungen sowie der nachfolgenden Auswertung. Bei Ungleichheit zwischen U1 und U2 wird die Drittuntersuchung als relevantes Ergebnis gewertet.

1= Untersuchungsablauf und Ergebnisgewinnung.

2= Vergleich B-Bild-Sonographie gegen KUS

3 = Kreuzvergleich der 3 Untersuchungsmethoden gegeneinander.

Abkürzungsverzeichnis:

Aa.	Arteriae	mSv	MilliSievert
BA	Bronchialarterie	mm	Millimeter
BAI	Bronchial Arterial Infusion	ml	Milliliter
BGA	Blutgasanalyse	µm	Mikrometer
CA	Carcinom	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ca.	circa	NSCLC	Non-Small-Cell-Lung-Cancer
CEUS	Contrast Enhanced Ultraschall	PA	Pulmonalarterie
CT	Computertomographie	PET	Positronen-Emissionstomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin	PI	Pulsatilitätsindex
EBUS	Endobronchial Ultrasound	PID	Patienten-Identifikationsnummer
ESU	Esophageal Ultrasound	RI	Resistance Index
FDS	Frequenz-Doppler-Signal	s.	Siehe
FEV ₁	Forciertes Endexpiratorisches Volumen	SAE	Stimulierte Akustische Emission
FNA	Fine Needle Aspiration	SCLC	Small Cell Lung Cancer
FS	Flusssignal	TE	Time of Enhancement
HE	Hounsfield-Einheiten	TN	Tumorneoangiogenese
ICA	Intercostalarterie	TTNA	Transthoracal Needle Aspiration
KM	Kontrastmittel	u.a.	Unter anderem
KME	Kontrastmitteldarstellung	Vv	Venae
KUS	Kontrastmittelunterstützter Ultraschall	z.B.	Zum Beispiel
MHz	Megahertz		

<p>Tabelle A5: Abkürzungsverzeichnis</p>
--

Fallbeispiele aus dem Studienkollektiv:

Fallbeispiel 1

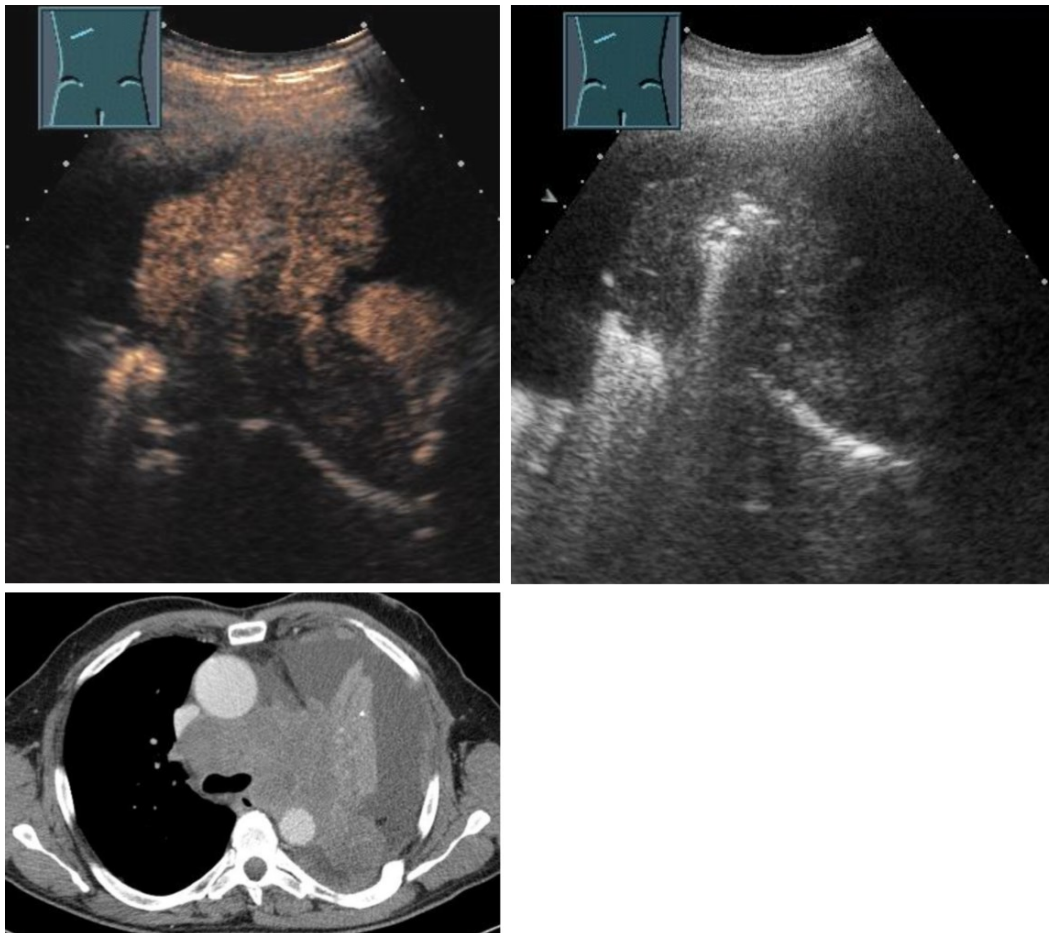


Abbildung F1:

Transthorakale B-Bild (rechts oben) und Kontrastmittelsonographie (links oben) sowie transversale CT-Aufnahme (links unten) mit Darstellung der Atelektase. Im KUS und CT ist die Tumorabgrenzung von der Atelektase möglich, eine fokale Läsion stellt sich nicht dar.

54-jähriger Mann, SCLC Extensive Disease.

TE 14 sec., Kontrastmittelanflutung arteriell isoechogen, parenchymal hypoechogen, daraus schlussfolgert eine bronchialarterielle Gefäßversorgung. Inhomogene Kontrastmittelverteilung mit CRET (Central Reduced Enhancement of Tumor).

Im B-Bild kein Tumor und keine fokale Läsion abgrenzbar, im KUS abgrenzbarer Tumor, keine Abgrenzung einer fokalen Läsion möglich. Im CT abgrenzbarer Tumor, auch hier ist keine fokale Läsion abgrenzbar.

Fallbeispiel 2

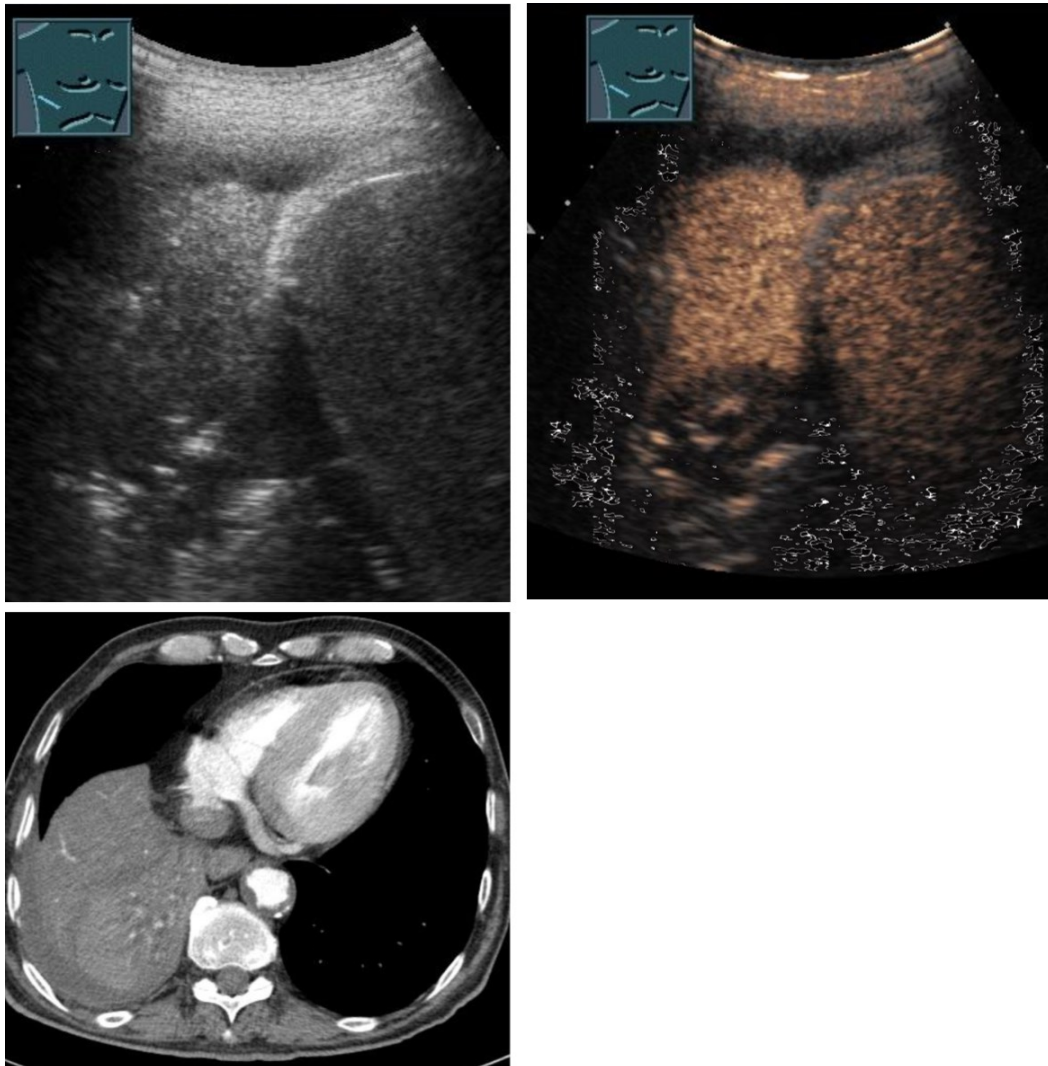


Abbildung F2:

Transthorakale B-Bild (rechts oben) und Kontrastmittelsonographie (links oben) sowie transversale CT-Aufnahme (links unten) mit Darstellung der Atelektase. Im KUS, allerdings nicht im CT ist die Tumorabgrenzung von der Atelektase möglich; eine fokale Läsion stellt sich nicht dar.

70-jähriger Mann, NSCLC (Plattenepithelkarzinom) Stadium IV.

TE 12 sec, Kontrastmittelanflutung arteriell isoechogen, parenchymal hypoechogen, daraus schlussfolgert eine bronchialarterielle Gefäßversorgung. Inhomogene Kontrastmittelverteilung mit CRET (Central Reduced Enhancement of Tumor).

Im B-Bild Abgrenzung des Tumor möglich, eine fokale Läsion ist nicht abgrenzbar. Im KUS abgrenzbarer Tumor, keine Abgrenzung einer fokalen Läsion möglich. Im CT ist weder Tumor noch Atelektase abgrenzbar.

Fallbeispiel 3

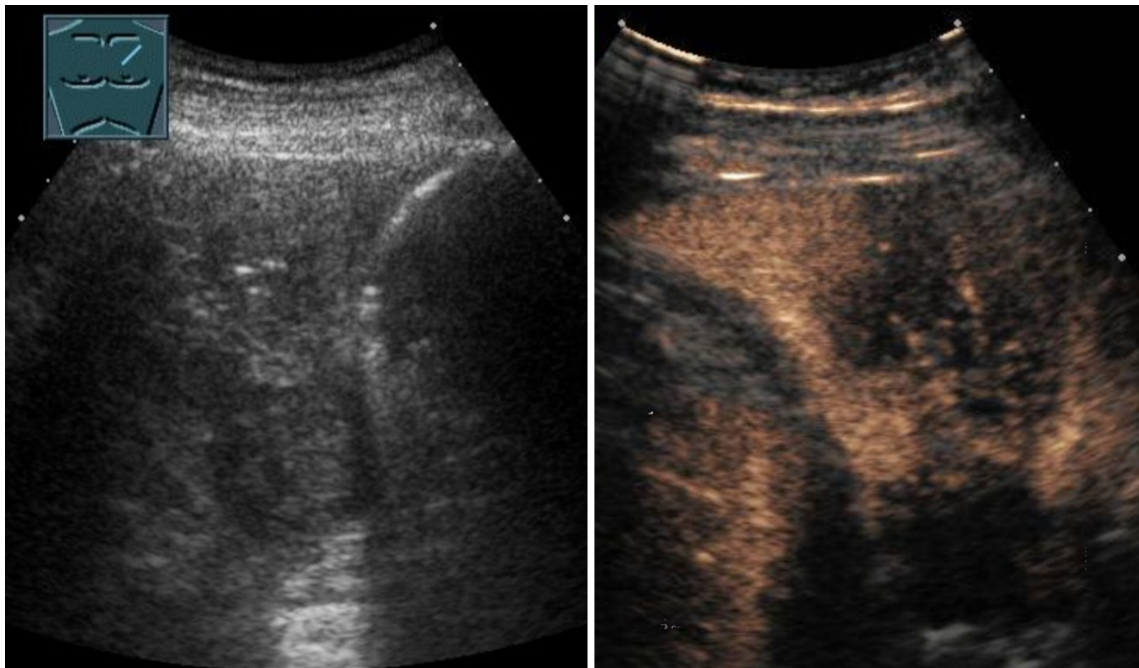


Abbildung F3:

Transthorakale B-Bild (rechts oben) und Kontrastmittelsonographie (links oben) mit Darstellung der Atelektase. Im KUS ist die Tumorabgrenzung von der Atelektase möglich, nicht aber im B-Bild; eine fokale Läsion stellt sich nicht dar.

61-jähriger Mann, NSCLC (Plattenepithelkarzinom) Stadium IIb.

TE 5 sec, Kontrastmittelanflutung arteriell isoechogen, parenchymal hypoechogen, daraus schlussfolgert eine pulmonalarterielle Gefäßversorgung. Inhomogene Kontrastmittelverteilung mit CRET (Central reduced enhanced Tumor) und FUA (focal unenhanced Area).

Im B-Bild Abgrenzung des Tumor möglich, eine fokale Läsion ist nicht abgrenzbar. Im KUS Abgrenzung von Tumor und fokaler Läsion möglich. Im CT (hier nicht abgebildet) abgrenzbarer Tumor, hier ist aber keine fokale Läsion abgrenzbar.

Literaturverzeichnis:

Albain, K. S., et al. (1985). "LARGE CELL-CARCINOMA OF THE LUNG - ULTRASTRUCTURAL DIFFERENTIATION AND CLINICOPATHOLOGIC CORRELATIONS." Cancer 56(7): 1618-1623.

Babo, H. V., et al. (1979). "ANGIOGRAPHY OF THE BRONCHIAL ARTERIES IN LUNG-DISEASE." Radiologe 19(12): 506-513.

Bachmann, C. and C. Gorg (2005). "Color Doppler sonographic findings in focal spleen lesions." European Journal of Radiology 56(3): 386-390.

Bauer, A., et al. (1999). "Wideband harmonic imaging: A novel contrast ultrasound imaging technique." European Radiology 9: S364-S367.

Becher, H. and P. Burns (2000). Contrast Agents for Ultrasound, Springer, Berlin, Heidelberg, New York.

Becker, H., et al. (2004). Therapie des kleinzelligen Lungenkarzinom - Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, AWMF online. Nr. 032/006.

Bittner, R. C. and R. Felix (1998). "Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art." European Respiratory Journal 11(6): 1392-1404.

Blomley, M., et al. (1998). "Stimulated acoustic emission imaging ("sono-scintigraphy") with the ultrasound contrast agent Levovist: A reproducible Doppler ultrasound effect with potential clinical utility." Academic Radiology 5: S236-S239.

Blomley, M., et al. (2007). "WFUMB safety symposium on ultrasound contrast agents: Clinical applications and safety concerns." Ultrasound in Medicine and Biology 33(2): 180-186.

Boffetta, P. and F. Nyberg (2003). "Contribution of environmental factors to cancer risk." British Medical Bulletin 68: 71-94.

Brambilla, E., et al. (2001). "The new World Health Organization classification of lung tumours." European Respiratory Journal 18(6): 1059-1068.

Burns, P. N. (1996). "Harmonic imaging with ultrasound contrast agents." Clinical Radiology 51: 50-55.

Burns, P. N., et al. (2000). "Pulse inversion imaging of liver blood flow - Improved method for characterizing focal masses with microbubble contrast." Investigative Radiology 35(1): 58-71.

Cao, B.-S., et al. (2011). "Sonographically Guided Transthoracic Biopsy of Peripheral Lung and Mediastinal Lesions Role of Contrast-Enhanced Sonography." Journal of Ultrasound in Medicine 30(11): 1479-1490.

Claudon, M., et al. (2008). "Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - Update 2008." Ultraschall in Der Medizin 29(1): 28-44.

Correas, J. M., et al. (2001). "Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts." European Radiology 11(8): 1316-1328.

de Jong, N., et al. (2000). "Optical imaging of contrast agent microbubbles in an ultrasound field with a 100-MHz camera." Ultrasound in Medicine and Biology 26(3): 487-492.

Detterbeck, F. C., et al. (2009). "The New Lung Cancer Staging System." Chest 136(1): 260-271.

Detterbeck, F. C., et al. (2013). "Executive Summary Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest 143(5): 7S-37S.

Detterbeck, F. C., et al. (2013). "The Stage Classification of Lung Cancer Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest 143(5): E191-E210.

Dietrich, C. F., et al. (2003). "Ultrasonography of pleura and lung." Ultraschall in Der Medizin 24(5): 303-311.

Duncker, H. and W. Kummer (2008). Anatomie, Elsevier Verlag München.

Eltorky, M., et al. (1990). "SIGNIFICANT CHANGES IN THE DISTRIBUTION OF HISTOLOGIC TYPES OF LUNG-CANCER - A REVIEW OF 4928 CASES." Cancer 65(10): 2361-2367.

Forsberg, F., et al. (1999). "Tissue-specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma." Radiology 210(1): 125-132.

Gibson, G., et al. (2003). Respiratory Medicine, Saunders, Elsevier Science Limited.

Goldstraw, P., et al. (2007). "The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours." Journal of Thoracic Oncology 2(8): 706-714.

Gramiak, R. and P. M. Shah (1968). "Echocardiography of the aortic root." Invest Radiol 3(5): 356-366.

Grouven, U., et al. (2007). "The kappa coefficient." Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 132 Suppl 1: e65-68.

Görg, C. (2006). Milzdiagnostik mit Ultraschallkontrastmitteln, Schnetztor-Verlag.

Görg, C. (2008). Perkutane kontrastunterstützte Sonographie am Thorax, Verlag Robert Gessler.

Görg, C. and T. Bert (2004). "Transcutaneous colour Doppler Sonography of lung consolidations: Review and pictorial essay part 1: Pathophysiologic and colour Doppler sonographic basics of pulmonary vascularity." Ultraschall in Der Medizin 25(3): 221-226.

Görg, C. and T. Bert (2006). "Second-generation sonographic contrast agent for differential diagnosis of perisplenic lesions." American Journal of Roentgenology 186(3): 621-626.

Görg, C., et al. (2005). "Contrast-enhanced sonography for differential diagnosis of pleurisy and focal pleural lesions of unknown cause." Chest 128(6): 3894-3899.

Görg, C., et al. (2005). "Colour Doppler ultrasound mapping of chest wall lesions." British Journal of Radiology 78(928): 303-307.

Görg, C., et al. (2006). "Contrast-enhanced sonography of the lung for differential diagnosis of atelectasis." Journal of Ultrasound in Medicine 25(1): 35-39.

Görg, C., et al. (2006). "Transcutaneous contrast enhanced sonography of the chest for evaluation of pleural based pulmonary lesions: experience in 137 patients." Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980) 27(5): 437-444.

Görg, C., et al. (1991). "PLEURAL EFFUSION - AN ACOUSTIC WINDOW FOR SONOGRAPHY OF PLEURAL METASTASES." Journal of Clinical Ultrasound 19(2): 93-97.

Görg, C., et al. (2003). "Color Doppler sonographic mapping of pulmonary lesions - Evidence of dual arterial supply by spectral analysis." Journal of Ultrasound in Medicine 22(10): 1033-1039.

Görg, C. P. D. (2008). Perkutane kontrastunterstützte Sonographie am Thorax. Marburg, Verlag Robert Gessler, Friedrichshafen.

Herold, G. (2009). Herold - Innere Medizin. Köln, Gerd Herold.

Hsu, W. H., et al. (1996). "Color Doppler ultrasound signals of thoracic lesions - Correlation with resected histologic specimens." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 153(6): 1938-1951.

Jakobsen, J. A., et al. (2005). "Safety of ultrasound contrast agents." European Radiology 15(5): 941-945.

Jemal, A., et al. (2011). "Global cancer statistics." CA: a cancer journal for clinicians 61(2): 69-90.

Kalender, W. (2006). Computertomographie, Publicis Kommunikationsag.

Kaps, M., et al. (1995). "PHASE .1. TRANSCRANIAL ECHO CONTRAST STUDIES IN HEALTHY-VOLUNTEERS." Stroke 26(11): 2048-2052.

Krestan, C. (2005). "Ultrasound contrast agents: substance classes, pharmacokinetics, clinical indications, safety profile." Radiologe 45(6): 513-519.

Krogel, C. and A. Reissig (1999). Transthorakale Sonographie, Thieme, Stuttgart (1999).

Lam, W. K., et al. (2004). "Lung cancer epidemiology and risk factors in Asia and Africa." International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 8(9): 1045-1057.

Larsen, R. (2006). Anästhesie, Elsevier Verlag München.

Linde, H. N. G., et al. (2012). "Contrast-Enhanced Sonography (CEUS) in Pneumonia: Typical Patterns and Clinical Value - a Retrospective Study on n=50 Patients." Ultraschall in Der Medizin 33(2): 146-151.

Lippert, H. (2003). Lehrbuch Anatomie. Hannover, Elsevier GmbH, München.

Lissner, J., et al. (1992). Grundlagen der radiologischen Diagnostik. Radiologie, Enke, Stuttgart.

Loose, R. (2008). Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen - Empfehlung der Strahlenschutzkommission. Bonn, Strahlenschutzkommission Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit.

Mathis, G. (2010). Bildatlas der Lungen- und Pleurasonographie, Springer Verlag.

Morel, D. R., et al. (2000). "Human pharmacokinetics and safety evaluation of SonoVue (TM), a new contrast agent for ultrasound imaging." Investigative Radiology 35(1): 80-85.

Mornstein, V. (1997). "Cavitation-induced risks associated with contrast agents used in ultrasonography." European Journal of Ultrasound 5(2): 101-111.

Muller, N., et al. (2001). Radiologic diagnosis of diseases of the chest, Saunders.

Nakanishi, M., et al. (2008). "Multi-arterial infusion chemotherapy for non-small cell lung carcinoma - Significance of detecting feeding arteries and tumor staining." Lung Cancer 61(2): 227-234.

NIH, U. (2010) SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 SEER Cancer Statistics Review 1975-2006.

Olschewski, H., et al. (1999). "Physiology and pathophysiology of pulmonary circulation." Internist 40(7): 696-709.

Piscaglia, F., et al. (2006). "The safety of Sonovue (R) in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations." Ultrasound in Medicine and Biology 32(9): 1369-1375.

Putz, R. and R. Pabst (2000). Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen. München, Urban und Fischer Verlag.

Riede, U., et al. (2009). Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg.

Rivera, M. P. and A. C. Mehta (2007). "Initial diagnosis of lung cancer - ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)." Chest 132(3): 131S-148S.

Rott, H. D. (1999). "Safety of ultrasonic contrast agents. European Committee for Medical Ultrasound Safety." Eur J Ultrasound 9(2): 195-197.

Sant, M., et al. (2009). "EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary." European Journal of Cancer 45(6): 931-991.

Schlunbaum, W., et al. (1994). Medizinische Strahlenkunde. Medizinische Strahlenkunde, DeGruyter, Berlin - New York.

Schmidt, G. (2004). Kursbuch Ultraschall, Thieme Verlag, Stuttgart.

Schmidt, G. (2004). Kursbuch Ultraschall, Thieme.

Schrope, B. A. and V. L. Newhouse (1993). "2ND-HARMONIC ULTRASONIC BLOOD PERFUSION MEASUREMENT." Ultrasound in Medicine and Biology 19(7): 567-579.

Schwaiblmair, M., et al. (2010). "Lipoid pneumonia - an underestimated syndrome?" Deutsche Medizinische Wochenschrift 135(1-2): 27-31.

Schwenzer, N., et al. (2000). Computertomographie, Magnetresonanztherapie und Angiographie. Allgemeine Chirurgie, Thieme, Stuttgart. 1.

Shepherd, F. A., et al. (2007). "The International Association for the study of Lung Cancer - Lung Cancer staging project: Proposals regarding the clinical staging of small cell Lung Cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for Lung Cancer." Journal of Thoracic Oncology 2(12): 1067-1077.

Shrimpton, P., et al. (2005). Doses from Computed Tomography (CT) examinations in the UK - 2003 Review. NRPB-W67. Chilton.

Spitz, M. (2006). Cancer of the lung. Cancer Epidemiology and Prevention, Oxford University Press. 3rd Edition.

Tamura, A., et al. (1998). "Lipoid pneumonia in lung cancer: Radiographic and pathological features." Japanese Journal of Clinical Oncology 28(8): 492-496.

Thomas, M., et al. (2000). "Recommendations on the diagnosis of bronchial carcinoma. German Pneumology Society." Pneumologie 54(8): 361-371.

Thun, M. J., et al. (2008). "Lung Cancer Occurrence in Never-Smokers: An Analysis of 13 Cohorts and 22 Cancer Registry Studies." Plos Medicine 5(9): 1357-1371.

Ulmer, W., et al. (1991). Die Lungenfunktion, Physiologie und Pathophysiologie, Methodik, Georg Thieme Verlag - Stuttgart - New York.

Wardlaw, J. M., et al. (2002). "Interobserver variability of magnetic resonance angiography in the diagnosis of carotid stenosis - effect of observer experience." Neuroradiology 44(2): 126-132.

Wen, Q., et al. (2008). "Enhancement pattern of peripheral lung carcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography." Zhonghua yi xue za zhi 88(39): 2779-2782.

Ye, X.-D., et al. (2013). "Assessment of the feeding arteries by three-dimensional computed tomography angiography prior to multi-arterial infusion chemotherapy for lung cancer." Oncology Letters 5(1): 363-367.

Yuan, A., et al. (1994). "COLOR DOPPLER SONOGRAPHY OF BENIGN AND MALIGNANT PULMONARY MASSES." American Journal of Roentgenology 163(3): 545-549.

Yuan, A., et al. (2000). "Reactive pulmonary artery vasoconstriction in pulmonary consolidation evaluated by color Doppler ultrasonography." Ultrasound in Medicine and Biology 26(1): 49-56.

Östmann, J. (2002). Radiologie, Thieme, Stuttgart.